

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1933-1934 N° 155

LA SUBSTANCE D'ORIEL
DANS LES
MALADIES ALLERGIQUES

(DERMATOSES EN PARTICULIER)

Travail du Service de Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille
Docteur J. GATÉ

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 29 Juin 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jacques CHARPY

Ex-Interne des Hôpitaux de Lyon

Né le 18 Mars 1900, à MONTLUCON (Allier)



LYON

BOSC Frères, M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1934

La substance d'Oriel dans les maladies allergiques

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1933-1934 N° 155

LA SUBSTANCE D'ORIEL
DANS LES
MALADIES ALLERGIQUES

(DERMATOSES EN PARTICULIER)

Travail du Service de Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille
Docteur J. GATÉ

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 29 Juin 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jacques CHARPY

Ex-Interne des Hôpitaux de Lyon

Né le 18 Mars 1900, à MONTLUCON (Allier)



LYON

BOSC Frères, M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1934

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET
BARRAL, ROLLET, DOYON.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales.....	PAVIOT.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER.
Clinique ophtalmologique	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	BONNET.
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	VILLARD.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	COLLET.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	GAYET.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	NOVE-JOSSERAND
Chimie biologique et médicale.....	COURMONT.
Chimie organique et Toxicologie.....	CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....	FLORENCE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL.
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie externe	POLICARD.
Pathologie interne	HERMANN.
Pathologie et Thérapeutique générales.....	LERICHE.
Anatomie pathologique	FROMENT.
Chirurgie opératoire	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	FAVRE.
Médecine légale	PATEL.
Hygiène	ARLOING (F.).
Thérapeutique	Etienne MARTIN.
Pharmacie et Pharmacologie.....	ROCHAIX.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	SAVY.
	LEULIER.
	PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie.....	MM. CONDAMIN.
Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale.....	THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie.....	NOEL.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chirurgie expérimentale.....	MM. TAVERNIER.
Stomatologie	PONT

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
MAZEL	WERTHEIMER	EPARVIER	CREYSEL
DUMAS	GATE	GUILLEMINET	DE ROUGEMONT
DUFOURT	DECHAUME	MORENAS	PAUPERT-
DEVIC	BERNHEIM	REBATTU	RAVAULT
GABRIELLE	POLLOSSON	REVOJ.	PIGEAUD
MARTIN (Joseph)	CHAMBON	ENSELME	PONTHUS
ROCHET (Ph.)	CIBERT	SEDALLIAN	MALMEJAC

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM NICOLAS, président ; SAVY, assesseur ;
GATÉ et PONTHUS



La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

*Cette étude est dédiée à mon père,
Georges Charpy, Membre de l'Institut :
Je lui dois d'avoir connu les leçons d'une
pensée sereine et claire, les exemples d'une
carrière droite et brillante, les bienfaits d'une
profonde bonté.*

J'ai le désir de remercier mes Juges, pour le très grand honneur qu'ils me font.

Je me rappelle, avec émotion, quelques semestres de ma vie hospitalière : Je dois les plus précieux à mon Maître, M. le Professeur Agrégé J. GATÉ, qui sait ma profonde et très respectueuse affection ; je voudrais lui dire simplement ici ma reconnaissance et la tristesse que j'ai de le quitter.

L'Internat m'a apporté les plus belles amitiés : la vie en a déjà éparpillé quelques-unes : à Saint-Julien-en-Genevois, à Grenoble, à Chalon, à Orange, à Montélimar... : Il faut, maintenant, se détacher de celles qui demeureraient ici ; je garde l'espoir de n'en voir mourir aucune.

Lyon, 17 juin 1934.

Introduction

Cette étude est consacrée à la « substance P » ou « protéose d'Oriel » : par ce terme, apparemment mystérieux, nous désignons du nom de celui qui l'a isolé le premier, un corps azoté complexe, et d'ailleurs chimiquement imprécis, qui existe dans certaines urines normales ou pathologiques, et qui, au cours des phénomènes d'allergie, acquiert des propriétés antigéniques spécifiques tout à fait remarquables.

La notion biologique importante qui semblait se dégager des premiers travaux anglais d'Oriel et de Barber, a suscité à Lyon différentes recherches de contrôle. Notre maître, M. le Professeur Agrégé Gaté, avec sa haute compétence, et avec l'intérêt qu'il porte à toutes les questions de biologie générale, s'est attaché, dans son service de dermato-syphiligraphie de l'Antiquaille, à contrôler avec l'aide de ses élèves H. Thiers et P. Cuilleret la valeur dogmatique de la « protéose d'Oriel » et à explorer son champ cutané. H. Thiers, d'autre part, en même temps qu'il vérifiait, par des expériences personnelles, la signification chimique de la « protéose », trouvait auprès de M. le Professeur Savy le plus bienveillant appui, pour appli-

quer ses recherches aux cas d'allergie humorale. Ce sont les premiers résultats d'ensemble de ces investigations qu'on a bien voulu nous permettre de rapporter ici : nous nous sommes efforcés de le faire objectivement, et de traduire clairement la pensée claire de ceux qui nous ont guidés, en particulier de notre maître et ami le Docteur H. Thiers, dont ce sujet est un peu la propriété, qu'il aime, et qu'il connaît bien.

La découverte d'Oriel apporte, ce n'est pas douteux, un moyen nouveau et précis, pour la connaissance des phénomènes généraux de sensibilisation et d'immunisation ; elle permet de toucher du doigt, de saisir, d'isoler une étape intermédiaire obligatoire dans le cycle des multiples réactions élémentaires de ces phénomènes complexes ; peut-être conduira-t-elle ainsi à modifier ou à démembrer les conceptions classiques actuelles. Mais ce sont là de graves questions, que nous n'avons pas la présomption d'aborder de front, et qu'il nous suffira de signaler en passant.

Nous nous sommes assignés une tâche infiniment plus modeste, et bien limitée : celle d'exposer la découverte d'Oriel, et la conception qu'elle autorise ; celle aussi de la juger, non pas en soi, mais d'après les conséquences médicales qu'on en peut tirer, sur les terrains de la clinique et de la thérapeutique.

La première partie de notre étude, dans laquelle, à chaque pas, nous nous rapporterons aux travaux anglais, sera consacrée à la description des propriétés de la « protéose » urinaire : cette « protéose », en l'état

actuel des recherches, nous ne savons d'elle que les effets, qu'elle est susceptible de produire, dans des conditions déterminées. Autrement dit, à sa personnalité biologique bien précise, s'oppose l'incertitude, où nous sommes, de sa nature chimique exacte. Cette notion nous guidera dans le programme de notre exposé : allant du connu à l'inconnu, nous décrirons dans un premier temps, les propriétés biologiques de la « protéose » urinaire ; un deuxième chapitre sera consacré à ses propriétés chimiques, dans lequel nous bloquerons, d'une part, la description de sa technique d'extraction, et d'autre part, les éléments d'enquête, qui permettent de lui assigner une place dans les cadres chimiques classiques.

Dans une dernière partie, nous publierons nos observations personnelles ; et, après avoir signalé les quelques retouches de détail, que celles-ci permettent d'apporter à la conception anglaise, nous essaierons de dégager l'intérêt pratique des méthodes diagnostique et thérapeutique, qui dérivent tout naturellement de l'étude de la « protéose ».

Historique

L'histoire de la « protéose » urinaire tient en peu d'années et en peu de lignes. Les premières communications d'Oriel et de Barber, qui s'y rapportent, ont été publiées en effet dans le numéro de novembre 1928 de « The Lancet ». Il ne s'agissait encore, à la vérité, que d'un préambule : Les auteurs anglais relataient une série de recherches chimiques d'analyse, portant sur *les variations des corps azotés, dans les urines des malades allergiques*. Au cours de ces recherches, ils eurent, à la suite d'on ne sait quelle fortuite et inexplicable inspiration, l'idée de pratiquer, dans les urines de leurs malades, ce qu'ils ont appelé depuis *la « réaction à l'éther »*, et qui constitue la base de tous leurs travaux ultérieurs. L'« éther-réaction » permettait d'obtenir un *précipité inconnu, dont l'abondance augmentait pendant les heures qui suivaient les paroxysmes allergiques*. Aussi pouvait-on penser, qu'il y avait une relation de cause à effet, entre la manifestation de sensibilisation et l'excrétion du précipité, dont elle était suivie ; et qu'on pourrait peut-être pénétrer un peu du mystère de l'une, en étudiant l'autre.

Oriel et Barber furent ainsi conduits à fouiller les propriétés biologiques de la substance précipitée ; ils mirent peu à peu en évidence, par des expériences suc-

cessives, qu'elle était douée d'une activité qui semblait spécifique ; et ils eurent l'idée d'en faire le point de départ d'une thérapeutique de désensibilisation élective, qui s'avéra, entre leurs mains, plus efficace que les techniques jusque là classiques. En même temps, ils s'efforçaient, en vain d'ailleurs, d'éclaircir le mystère chimique de sa constitution et ils arrivaient à cette conclusion vague, qu'il s'agissait vraisemblablement d'un corps, ou plutôt d'un mélange de corps azotés, de la classe des protéoses. Dans l'imprécision où ils étaient de sa nature, ils lui donnèrent le nom de « *protéose d'Oriel* » ou « *substance P* ».

La découverte d'Oriel, dont l'importance était considérable si elle se trouvait vérifiée, ne fut pas admise sans réserve en Angleterre, où elle suscita d'emblée un grand nombre de recherches : on retrouve, dans la collection des périodiques spéciaux anglais de 1928 jusqu'à ce jour, les fluctuations de l'opinion médicale à ce sujet. « *The Lancet* », en particulier, a publié, en même temps que les articles originaux successifs d'Oriel, des protestations de ses adversaires, souvent violentes ou acerbes, des expériences contradictoires, des résultats thérapeutiques et des statistiques formellement opposés. Une curieuse polémique s'est instituée, qui ne semble pas terminée à l'heure actuelle.

En France, il n'est pas venu à notre connaissance que des recherches aient été faites sur cette question, en dehors de celles, déjà partiellement publiées, qui constituent l'apport original de ce travail.

PREMIÈRE PARTIE

Les travaux et la conception d'Oriel

(A la traduction des travaux d'Oriel, Mlle le Docteur Aimée Rougier, ancien interne des Hôpitaux de Lyon, a apporté le concours précieux de sa compétence et de son charme: Nous lui avons la plus vive reconnaissance et nous l'assurons de notre respectueuse amitié.

CHAPITRE PREMIER

Les propriétés biologiques de la "protéose"

A aucun moment Oriel n'a rédigé un exposé d'ensemble de sa conception de la nature biologique de la « protéose ». Ses recherches ont été publiées d'une manière fragmentaire, en trois articles successifs de 1928 à 1933. A la lecture de ces travaux, l'abondance des détails, la multiplicité et le chevauchement des idées donnent trop souvent une impression de confusion et d'obscurité. Mais, si par une analyse minutieuse, on essaye de classer les faits et de dégager la pensée maîtresse de l'auteur, on voit que celle-ci tient tout entière en trois propositions, à savoir :

A — *La protéose est douée d'un pouvoir antigénique ;*

B. — *Ce pouvoir antigénique est spécifique ;*

C. — *Le pouvoir antigénique spécifique de la « protéose » n'existe qu'au moment des paroxysmes allergiques.*

Nous allons étudier successivement ces trois points.

A. — La protéose est douée d'un pouvoir antigénique

La qualité d'*antigène* est celle de toute substance, étrangère ou interne, qui agissant sur un organisme vivant déterminé en modifie la réactivité normale vis-à-vis d'elle-même. Autrement dit l'*allergie* étant « le « comportement différent d'un organisme déjà éprouvé par un *antigène* » (Jausion), est *antigène* toute substance capable dans un organisme de constituer l'*allergie* : les deux termes se définissent l'un l'autre.

Dans l'*action antigénique*, tout se passe comme si, lors d'un premier contact, l'antigène à l'intérieur des cellules d'un organisme quelconque, provoquait l'élaboration d'*anti-corps spécifiques* ; les cellules sont dès lors sensibilisées *électivement* vis-à-vis de l'antigène déterminé. « Celui-ci pénètre une seconde fois dans la cellule où il s'unit aux anti-corps spécifiques et cette union détermine un choc anaphylactique intra-cellulaire, une rupture de l'équilibre colloïdal protoplasmique, une cytoclasie. » (Desaux) : d'où réactions inflammatoires et modifications structurales des cellules qui se traduisent cliniquement par la *maladie allergique*.

Ceci étant posé, le pouvoir antigénique de la « protéose » urinaire est, d'après Oriel, prouvé par deux séries de faits :

1° Par les réponses positives des intradermo-réactions pratiquées sur un malade avec une dilution de sa propre « protéose ».

2° Par les réponses positives des réactions de Prausnitz-Küstner faites avec la dilution de « protéose ».

1° INTRADERMO-RÉACTIONS OU CUTI-RÉACTIONS A LA « PROTÉOSE »

EXPERIENCES I (ORIEL et BARBER, BRUCE-PEARSON)

a) Dans divers cas de *dermatoses allergiques* (prurigo de Besnier, prurigo simplex, urticaire, dermatite herpétiforme) la « protéose » est extraite de l'urine au moment d'un paroxysme. On injecte à chaque malade dans le derme une dilution faible de sa propre « protéose ». Dans la plupart des cas on obtient une réponse positive, sous la forme d'une *papule urticarienne*, d'apparition plus ou moins rapide. La cuti-réaction pratiquée en peau saine dans les mêmes cas amène une *réaction eczémateuse*.

b) Dans un cas de *maladie du sérum* (maladie allergique à antigène connu) l'intradermo-réaction à la « protéose » est positive.

c) Chez les *individus normaux*, on peut extraire parfois un précipité par la technique d'Oriel. Les cuti-réactions et intradermo-réactions pratiquées avec une dilution de ce précipité, chez les sujets d'où il émane, donnent toujours des réponses négatives.

Dans l'asthme, Oriel distingue :

Les cas dans lesquels les *tests cutanés aux protéines* généralement incriminées dans l'asthme (pollens, poils...) sont *positifs* ;

Et ceux, où ces mêmes tests sont *négatifs*.

d) Sur trente asthmatiques « sensibles aux protéines », 83 % donnent une réaction *positive* à leur propre « protéose ».

e) Sur vingt asthmatiques « non sensibles aux protéines », 15 % seulement ont une réaction *positive* dans les mêmes conditions.

f) Sur cinquante individus normaux, un seul eut une réaction *positive*.

2° ÉPREUVES DE PRAUSNITZ-KÜSTNER

EXPERIENCES II

(ORIEL)

a) Dans un cas de *maladie du sérum (allergie à antigène connu)*, on fait une prise de sang au moment des signes aigus. On injecte 0 cc. I du sérum correspondant en deux points a et b du bras d'Oriel. Vingt-quatre heures après, à 10 h. 54, on injecte : au point a et en un point c non encore injecté, 0 cc. 025 d'une dilution à 1 pour 100.000 de la « protéose » urinaire du malade. En même temps, on injecte au point b 0 cc. 025 d'une dilution à 1 pour 100.000 de la « protéose » d'un malade atteint de prurigo.

A 18 h. 30, une heure trois quarts après, on constate :
au point a, une *papule ovale* « de la taille d'un demi-pouce » entourée d'une zone d'érythème inflammatoire ;
aux points b et c, deux toutes petites *auréoles* rondes, non enflammées.

A 21 h. 30, soit trois heures plus tard, a et c ont presque disparu ; la papule du point a n'a pas diminué ; elle a même émis un prolongement digitiforme sur son bord inférieur.

A 22 h. 45, mêmes constatations.

A 10 heures le lendemain, il reste des traces encore nettes de la papule du point a, seulement des traces de piquêre en b et c.

b) *Deux expériences analogues* ont été faites par Oriel dans des cas où l'antigène n'était pas connu (un cas de migraine et un cas de dermatite polymorphe de Dühring), et ont donné des réponses *positives*.

L'interprétation logique de ces expériences est que : les anti-corps contenus dans le sérum du malade sensibilisé sont fixés par la peau au siège de l'injection ; lorsque, vingt-quatre heures plus tard, on injecte au même endroit l'antigène spécifique, il en résulte une papule urticarienne, alors que les injections témoins ne donnent pas de réaction. On est donc en droit d'admettre que la « *protéose* » urinaire, dans les états allergiques, contient l'antigène actif.

B. — L'antigène actif est spécifique

1° *Cela découle directement des expériences que nous venons de rapporter.* Ainsi dans l'expérience (II, a), la réponse positive n'est apparue qu'au point a, point de conflit des anti-corps de la maladie du sérum et de l'antigène urinaire correspondant ; au point b, où se confrontaient les mêmes anti-corps avec un antigène extrait de l'urine d'un malade atteint d'un prurigo, aucune réaction inflammatoire n'est obtenue. Il faut donc admettre que les deux antigènes sont différents, et que seul est spécifique de la maladie du sérum celui qui est extrait de la « protéose » urinaire d'un malade atteint de la maladie du sérum.

2° *Cette spécificité antigénique a été mise en évidence par d'autres expériences d'Oriel, calquées sur l'épreuve de Dale.* On sait que le schéma de l'expérience de Dale est le suivant : on sensibilise un cobaye femelle à un antigène déterminé ; on prélève une corne utérine de cet animal sensibilisé et on en inscrit les contractions. Si on ajoute au liquide de perfusion de cette corne utérine l'antigène spécifique, on provoque une contraction de la corne utérine. Par cette méthode, on peut réaliser également une expérience de transmission passive de l'hypersensibilité.

EXPERIENCES III (ORIEL)

a) On fait à un cobaye une injection intrapéritonéale de 5 cc. de sérum provenant d'un malade allergique. On prélève l'utérus vingt-quatre heures après. La substance P provenant de ce malade donne une contraction qui ne se reproduit pas avec la seconde application d'une même dose de cette substance P. Si on soumet cet utérus à l'action d'une substance P¹, provenant d'un autre cas, on n'obtient qu'une faible contraction. Oriel insiste sur le fait que cette expérience de sensibilisation pourra ne pas donner toujours des résultats positifs.

b) On traite un cobaye par une substance P¹ et on étudie l'utérus de ce cobaye quatorze jours après.

Cette substance P¹ ne fait pas contracter l'utérus d'un cobaye non sensibilisé.

Cette substance P¹ fait contracter l'utérus du cobaye sensibilisé; une deuxième application de cette substance P¹ reste sans effet.

L'autre corne utérine du cobaye sensibilisé à la substance P¹ se contracte sous l'influence d'une substance P² provenant d'un cas semblable. Une seule application de la substance P² produit une contraction moindre. Après ces deux applications de la substance P², on peut obtenir une nouvelle contraction par application de la substance P¹ originelle.

3° Il ne s'agit d'ailleurs pas d'une spécificité individuelle, mais d'une *spécificité de groupe*. Ainsi :

EXPERIENCES IV (ORIEL)

a) Les injections intradermiques d'une dilution à 1 pour 100.000 de la substance P obtenue dans un cas

de maladie du sérum, a donné des *réactions positives* chez trois autres sujets qu'on savait atteints de *maladie du sérum*. L'injection de la même quantité à la même dilution chez un *malade allergique, mais non sensibilisé au cheval*, a donné une réponse *négative*.

b) (Conybeare et Oriel) On injecte une dilution p de « *protéose* » obtenue dans un cas de rhume des foin, et une autre dilution p' de « *protéose* » obtenue dans un cas d'asthme non sensible au pollen, à différents asthmatiques et à des individus normaux. Les résultats obtenus sont les suivants :

Chez 29 *asthmatiques sensibles au pollen*, on obtient :

25 *réactions positives* avec p, soit dans 86 % des cas.

5 cas donnent en plus une *réponse positive* avec p', soit dans 17 % des cas seulement.

Chez 41 *asthmatiques non sensibles au pollen*, on obtient :

8 *réactions positives* seulement avec p, soit dans 19 % des cas.

31 *réponses négatives* à la fois avec p et avec p'.

Enfin, des réactions témoins pratiquées chez des individus normaux sont *négatives* avec les deux solutions.

Ainsi donc la « *protéose* » d'un *malade* donne des *réactions positives*, non seulement chez l'individu d'où elle a été extraite, mais également chez tous les *malades du même type*. Elle a un pouvoir antigénique, non pas particulier à l'individu, mais valable pour tous les membres d'une même famille pathologique. Elle est *spécifique*, dans le sens étymologique du mot : c'est-à-dire qu'elle *caractérise l'espèce morbide*.

4° Cette notion de la spécificité antigénique de la « *protéose* » urinaire a été battue en brèche par un

certain nombre d'auteurs anglais, *Storm Van Leeuwen*, *Munro et Aldred Brown*, et surtout *Freeman*. Une polémique souvent acerbe s'en est suivie dont « *The Lancet* » nous apporte les échos, soit sous forme de lettres échangées, soit sous celle des comptes rendus des séances de la section de la thérapeutique de la Société Royale de Médecine.

Les arguments des adversaires d'Oriel sont les suivants :

a) Ils prétendent obtenir, au moins aussi souvent, des précipités dans les urines des individus normaux que dans celles des malades allergiques.

b) Ils constatent, lorsqu'ils isolent une « protéose » dans un cas d'allergie, que celle-ci ne donne presque jamais une réponse positive en intradermo-réaction.

c) Quant aux réponses positives, qu'ils obtiennent dans des cas rares, elles sont absolument semblables, disent-ils, aux réactions qu'on observe par l'injection intradermique d'histamine, et n'ont par conséquent aucune valeur pour affirmer le caractère spécifique de la « protéose ». D'autre part, l'histamine, antagoniste physiologique de l'adrénaline, provoque la contraction des muscles lisses et en particulier de l'utérus. Ainsi s'expliqueraient les résultats de l'épreuve de Dale appliquée avec la « protéose », qui n'agirait qu'autant qu'elle contient une certaine proportion d'histamine.

Aux deux premiers arguments, qui ne sont que des affirmations pures et simples, Oriel ne peut qu'opposer ses propres chiffres, qui leur sont formellement contradictoires. Nous pouvons ajouter nous-même dès maintenant, qu'à ce point de vue, notre propre expé-

rience confirme absolument les résultats de Barber et d'Oriel.

Le troisième argument mérite un examen plus serré, qui tente d'assimiler les réponses dermiques de la « protéose » à des réactions histaminiques :

On sait que l'*histamine*, produit dérivé de l'histidine, qui provient elle-même de l'ergot de seigle, est un constituant, ou plus vraisemblablement un déchet normal de certains tissus, et en particulier du foie et de la peau (Lewis). Expérimentalement, lorsqu'on introduit dans le derme d'une peau normale une très faible quantité d'histamine (1/20 de cc. d'une solution à 1 pour 1.000), on obtient une série de réactions successives qui, observées dans leur ensemble ont reçu le nom de « *triade réactionnelle de Lewis* » : on observe successivement : « 1° une rougeur locale plus ou moins étendue, au lieu même d'injection, survenant quelques secondes après elle ; 2° un érythème réflexe étendu (7 centimètres environ de diamètre), à bords irréguliers ; 3° une papule urticarienne au lieu même de l'injection survenant 2 ou 3 minutes après celle-ci ». C'est en somme, au point de vue objectif, le tableau d'une réaction inflammatoire et vasculaire, comme peut fort bien en réaliser l'allergie. De là à conclure à l'identité des processus, de là à assimiler l'allergie à une réaction histaminique, il n'y avait qu'un pas à franchir, et qui l'a été par certains auteurs germano-américains.

Cette manière de voir nous semble fausse. En réalité, la triade réactionnelle de Lewis ne traduit qu'un seul phénomène : le choc dermique. Mais choc ne

signifie pas sensibilisation, comme certains médecins ont trop tendance à l'admettre. La sensibilisation est capable de produire un choc, mais seulement lorsque certaines conditions biologiques bien déterminées se trouvent réalisées ; et c'est justement ce qui la caractérise.

Ceci ressort bien d'ailleurs de toutes les expériences que nous avons citées d'Oriel : si l'injection de la « protéose » dans le derme était assimilable à une injection d'histamine, on devrait avoir une réponse dans tous les cas. Or, il n'en est rien ; et les réactions positives ne se voient que lorsque les conditions mêmes de la sensibilisation se trouvent réalisées, lorsque l'antigène est mis en conflit avec les anti-corps correspondants, soit artificiellement amenés (épreuve de Prausnitz-Küstner ; épreuve de Dale), soit naturellement préexistants (intradermo faite chez un sujet allergique avec sa propre « protéose »).

Les conditions de l'allergie une fois remplies, que le phénomène d'hypersensibilité apparent, que le choc dermique soit dû à de l'histamine libérée in situ dans le conflit antigène anti-corps : cela est bien possible. Mais ce n'est qu'une hypothèse, rien de plus, et qui risque d'attendre longtemps encore une confirmation chimique.

C. — Le pouvoir antigénique spécifique
de la « protéose »
n'existe que pendant les paroxysmes allergiques

Oriel a toujours, à juste titre, insisté sur ce point. On risque, en effet, à le méconnaître d'obtenir des tests cutanés négatifs et de multiplier les échecs thérapeutiques.

EXPERIENCES V
(ORIEL)

a) Assez fréquemment on peut extraire de l'urine d'un *individu normal* une quantité appréciable de « protéose ». Cette « protéose », réinjectée au sujet lui-même ne donne *jamais de réaction positive*.

b) En Angleterre, où l'asthme est fréquent, on constate souvent que les accès cessent chez les malades hospitalisés, c'est-à-dire soustraits à l'influence externe sensibilisante. Storm Van Leeuwen a constaté que les intradermo-réactions donnaient des résultats divergents, selon qu'elles étaient pratiquées avec une « protéose » extraite pendant le séjour à l'hôpital, ou avec une « protéose » extraite pendant les conditions de vie habituelle.

c) Dans le rhume des foin la « protéose » extraite pendant la saison des pollens est seule active.

D'autre part, au cours de toutes ces expériences, on a constaté que l'activité de la « protéose » n'était pas du tout fonction de la quantité du précipité re-

cueilli : chez le même malade, on peut obtenir, pour le même volume d'urine, en période calme un précipité abondant, mais inactif, en période de crise un précipité moindre, mais hautement antigénique : *de la quantité du précipité isolé on ne peut rien conclure, concernant l'activité thérapeutique de la substance qui le constitue.*

ESSAI D'INTERPRETATION BIOLOGIQUE DE LA « PROTEOSE » URINAIRE

Voici donc un petit nombre de faits acquis et bien établis par l'expérience : une technique appropriée isole, en plus ou moins grande quantité, une substance spéciale dans certaines urines normales ou pathologiques ; cette substance, dans certains cas particuliers, acquiert des propriétés biologiques remarquables : ainsi dans les maladies allergiques, la substance isolée est en général relativement abondante au moment des paroxysmes et, à ce moment, elle se comporte comme un antigène spécifique de la forme d'allergie considérée. Toutefois, il n'y a pas de parallélisme absolu entre la quantité de substance extraite d'un volume fixe d'urine et l'activité de son pouvoir antigénique.

Peut-on pousser l'analyse plus loin, et désigner une place à la substance urinaire dans les phénomènes encore très mystérieux de la sensibilisation ? C'est ce que se demande Oriel.

Oriel est tenté de faire de la « protéose » *un antigène secondaire, directement responsable des symptômes observés ;* antigène secondaire, qui serait fabriqué au niveau de certains tissus et du foie en particulier, à partir de l'antigène primaire d'origine externe. *Tout processus de sensibilisation comporterait donc deux*

échelons : 1° réaction de l'organisme (foie) à l'introduction d'un antigène = formation d'une substance antigénique dérivée. 2° action de cette substance dérivée sur les cellules de certains tissus = manifestation allergique. Voilà les arguments qu'Oriel avance pour défendre cette thèse :

On est frappé, dit-il, du fait que certaines réactions allergiques (papule urticarienne, contraction de certains muscles lisses) sont semblables aux réactions histaminiques. Tout semble se passer comme si la sensibilisation libérait localement de l'histamine.

D'autre part, certaines expériences (*Manwaring*) montrent que chez le chien, la sensibilisation s'accompagne de la libération au niveau des cellules hépatiques d'une substance qui a certains effets de l'histamine, en particulier un effet contracteur sur la musculature lisse, et à laquelle on a donné le nom d'*anaphylotoxine*.

Cette substance est bien fabriquée dans le foie : en effet (*Manwaring*), si le foie d'un chien sensibilisé est exclu de la circulation, l'injection de l'antigène ne produit rien. Dans les mêmes conditions, l'injection d'histamine produit ses effets habituels.

Mais cette substance n'est pas de l'histamine, car elle a, dans certains cas, des effets opposés. Par exemple (*Dale*) la coagulabilité du sang est diminuée dans les phénomènes d'allergie ; elle ne l'est pas par l'histamine seule.

Enfin, son action ne peut pas être assimilée à une action chimique pure : dans des expériences de transplantation, *Manwaring* a pu immuniser certains tissus transplantés contre cette anaphylotoxine, qui se comporte donc comme un antigène.

Si ces expériences sont applicables à l'homme, elles permettent de faire l'hypothèse suivante : *la substance responsable des signes observés est un produit de l'atteinte tissulaire par l'antigène primaire ; c'est un antigène secondaire, né soit au niveau du foie (cas général), soit au niveau d'autres tissus (muscles, peau, etc...), comme on l'observe dans les phénomènes de sensibilisation consécutifs à des hématomes, à des déchirures musculaires, à des arrachements cutanés, etc...*

C'est cet antigène qui serait excrété dans l'urine et contenu dans la « protéose ».

CHAPITRE II

Les propriétés chimiques de la "protéose"

A. — Les méthodes d'extraction de la substance d'Oriel

L'isolement de la substance d'Oriel comporte deux stades différents : 1° la récolte des urines ; 2° l'extraction proprement dite.

1° LA RÉCOLTE DES URINES

Le fait essentiel, primordial et indispensable sur lequel Oriel a toujours insisté est le suivant : *il faut recueillir les urines émises pendant le paroxysme pathologique, depuis le début de ce paroxysme jusqu'à sa fin.* Lorsque l'état allergique ne se traduit pas par une crise, on recueillera les urines de 24 heures.

Ces urines doivent être stériles : d'où la nécessité de les conserver dans un récipient contenant du chloroforme. On doit rejeter celles qui sont devenues alcalines par fermentation, ou celles qui sont riches en colibacilles. Dans ces cas, en effet, on retire une

substance qui a perdu tout intérêt, car elle peut donner des réactions cutanées tardives, en dehors de l'intervention de tout phénomène allergique.

2° L'EXTRACTION PROPREMENT DITE

Alors qu'Oriel n'a jamais varié sur les données précédentes, il a publié au contraire différentes méthodes d'extraction, au fur et à mesure que se perfectionnait sa technique.

Le point de départ de sa méthode fut le suivant : chez un sujet en pleine allergie aiguë il observa ce qu'il appelle la « *réaction à l'éther* » : « Si on agite avec de l'éther de l'urine acidifiée par de l'acide sulfurique, on constate, après repos, que, en dix minutes, la couche éthérée prend un aspect opaque et une consistance visqueuse, comme de la cire molle, et parfois au point que l'on peut renverser le tube sans en verser le contenu. Une urine normale donne les mêmes réactions, mais avec beaucoup moins d'intensité ».

Cette « *éther-réaction* », que décrit Oriel, est à rapprocher d'une réaction oubliée, dite *réaction à l'éther de Jacquemet et Labattu*. D'après ces auteurs, l'agitation de certaines urines, débarrassées au besoin de leur albumine par la chaleur, avec un tiers de leur volume d'éther, provoque après repos la formation à la partie supérieure de l'urine, d'un magma blanchâtre, parfois si épais que le tube peut être retourné sans que s'écoule son contenu. J'acquemet et Labattu attribuaient cette réaction à la présence d'albumose.

On voit donc que l' « éther-réaction » d'Oriel ne diffère de celle-ci que par l'acidification sulfurique préalable de l'urine. Oriel d'ailleurs ne cite pas les auteurs français, dont la réaction était tombée dans l'oubli le plus complet.

C'est en partant de cette réaction à l'éther qu'Oriel a été amené à rechercher quel en était le corps responsable, et ainsi a isoler une substance qu'il considère comme une protéose.

La première méthode un peu développée qu'il ait exposée, le fut au *Congrès International de l'Asthme*, en 1932. La voici (après correction de quelques erreurs typographiques évidentes)

« On remet au malade deux bouteilles de 250 cc. contenant du chloroforme et on lui recommande de recueillir dans l'une l'urine émise le soir du début des symptômes; dans l'autre, l'urine de l'émission suivante (généralement celle du matin). On envoie ces bouteilles aussitôt que possible au Laboratoire. Le chloroforme sert à éviter toute décomposition microbienne possible due à une contamination accidentelle...

On place 400 cc. de cette urine dans un entonnoir séparateur et on acidifie avec une solution de SO_4H_2 à 25 %, jusqu'à ce que le papier au rouge Congo vire au bleu (l'indicateur est incorporé au papier filtre en sorte qu'il n'est pas dissous dans l'urine). On agite l'urine acidifiée avec de l'éther. La quantité d'éther utilisé est généralement le quart du volume d'urine. Mais si la proportion d'azote colloïdal est élevée, il peut être nécessaire d'utiliser une plus grande proportion d'éther.

On laisse alors le liquide reposer. Quand la séparation est complète, on fait écouler la couche inférieure constituée surtout d'urine. La couche supérieure se sépare

elle-même plus tard en deux couches. On fait écouler la plus lourde et on la jette.

On ajoute alors de l'alcool à la couche éthérée jusqu'à ce que la précipitation qui survient soit bien complète. Généralement il faut un volume plus grand d'alcool que d'éther pour assurer une complète précipitation des substances azotées. Le précipité résultant est alors centrifugé et ce qui reste au-dessus d'alcool et d'éther est rejeté.

Le précipité est ensuite mis en suspension dans un petit volume d'eau distillée. Si on utilise au début 400 cc. d'urine et que tout le précipité ait été collecté dans un tube à centrifugation d'environ 15 cc., une quantité d'eau remplissant la moitié du tube est suffisante.

On centrifuge à nouveau. Le pH du liquide surnageant sera encore acide, parce qu'une partie de l'acide sulfurique ajouté à l'urine a pu passer dans le précipité. On dissout dans une solution acide la partie du précipité initial qui est formé de matières organiques comme le SO_4Ca , tandis que les matières azotées recherchées ne sont pas solubles dans une solution acide. On découvre alors que le précipité restant est aisément soluble, quand le pH est ramené à 8 avec une solution stérile de NaOH décinormale. On ajoute alors cette solution à 9 cc. de la solution d'Evans. On peut considérer le résultat comme une solution à 1 pour 1.000, car son contenu moyen en azote se trouve en effet de cet ordre après estimation par la méthode de Kjeldahl ».

Pour préparer la solution d'Evans, on prépare deux solutions :

Solution A :	PO_4KH_2		3 gr.	63
	$\text{PO}_4\text{Na}_2\text{H}$		14 gr.	31
	NaCl		50 gr.	
	H_2O		Q. S.	pour 1.000 cc.

Solution B : Phénol à 4 %

On mélange 100 cc. de A et 100 cc. de B, et on complète par 1.000 cc. par de l'eau distillée : on obtient la solution d'Evans dont le pH est 6,4.

En 1933, Oriel est revenu, dans « The Lancet », sur cette méthode. Voici ce qu'il écrit :

« On place 400 cc. d'urine dans un ballon et on l'acidifie avec du SO^4H^2 à 25 % jusqu'à virage (au bleu) du papier au rouge Congo. Le colorant indicateur imbibe un papier buvard afin qu'il ne dissolve pas dans la solution.

L'urine acidifiée est alors agitée vigoureusement avec de l'éther. Les liquides mis au repos se séparent en deux couches : l'inférieure contenant l'urine est rejetée. La quantité d'éther utilisée est ordinairement le quart du volume de l'urine ; mais si la proportion d'azote colloïdal est élevée, il peut être utile de se servir d'une plus grande quantité d'éther.

On laisse ensuite reposer la couche supérieure ; elle se sépare en deux couches, dont on rejette l'inférieure.

On ajoute alors l'alcool à la couche éthérée jusqu'à ce que la précipitation soit complète. D'ordinaire, il faut une quantité d'alcool plus grande que la quantité déjà utilisée d'éther pour une précipitation complète.

Le précipité obtenu est centrifugé ; on rejette le mélange alcool-éther et on dissout le précipité dans une petite quantité d'eau distillée. Si on a utilisé 400 cc. d'urine et que l'on ait recueilli la totalité du précipité dans un tube à centrifuger d'environ 15 cc., la moitié du tube d'eau distillée suffit. Après suspension le tube est de nouveau centrifugé. Le pH du liquide surnageant est toujours acide, bien que l'acide sulfurique utilisé ait été éliminé. Une partie du précipité originel est dissoute dans la solution acide (portion contenant des substances anorganiques telles que SO^4Ca). La substance azotée, au contraire insoluble dans une solution acide, se solubilise lorsque le pH est ramené à 8-10 par addition d'une solution stérile de NaOH n/10. La dissolution est instantanée.

Cette solution est additionnée de 9 cc. de la solution d'Evans ($\text{pH} = 4,7$) ».

Oriel vérifie par culture la stérilité de la solution.

La solution mère ainsi obtenue est considérée par Oriel, d'après son taux en azote dosable au Kjeldahl comme une solution au millième. Partant de celle-ci et la diluant avec du liquide d'Evans, il obtient des solutions à 1 pour 10.000, à 1 pour 100.000, à 1 pour 1.000.000 ; car il ne faut pas oublier que la réaction du sujet allergique dépend plus d'un facteur qualitatif que quantitatif.

B. - Structure chimique de la substance d'Oriel

Oriel a essayé de préciser la nature du corps qu'il extrait par la méthode précédente : pour lui, **il s'agit d'une protéose**. Avant d'exposer ses arguments, nous croyons nécessaire de rappeler brièvement ce que nous savons sur ce genre de corps ; ne serait-ce que pour insister sur notre ignorance.

Protéoses et peptones constituent un vaste groupe de corps azotés intermédiaires entre les albumines et les acides aminés, c'est-à-dire entre des molécules, d'une complexité inouïe, et des molécules simples, dont nous connaissons bien actuellement la nature. *Fischer*, dans une série de travaux de synthèse remarquable, est arrivé à préciser non pas la structure exacte, mais le *schéma architectural général des albumoses et des peptones*, que l'on réunit actuellement dans le groupe général des *polypeptides*.

Les acides aminés — produits ultimes de la destruction ménagée des albumines — possèdent dans leurs molécules de formule : $\text{NH}^2 - \text{R} - \text{COOH}$, une fonction basique ($-\text{NH}^2$), et une fonction acide ($-\text{COOH}$). Ils peuvent donc réagir entre eux, la fonction acide de l'un bloquant la fonction basique de l'autre, pour donner des composés, dont *Fischer* a réalisé la synthèse, et qui furent retrouvés par analyse dans certains produits organiques. Ces composés, formés par la réaction de plusieurs acides aminés,

identiques ou différents ne sont autres que les *polypeptides*. Leur formule générale est :



Or, les propriétés de ces corps dépendent de plusieurs facteurs :

a) Tout d'abord, de la longueur de la chaîne moléculaire, c'est-à-dire du nombre d'acides aminés ayant réagi pour former un polypeptide :

les polypeptides à chaîne courte (2, 3, 4 acides aminés) présentent des caractères analytiques les rapprochant de ces acides aminés ;

les polypeptides à chaîne plus longue (de 5 à 8 acides aminés) offrent des analogies évidentes avec les peptones ;

Les polypeptides à chaîne encore plus longue (8 et au delà) s'apparentent aux albumoses.

b) En deuxième lieu, de la nature des acides aminés intervenant pour former le polypeptide considéré. C'est ainsi par exemple, qu'un polypeptide à 4 ou 5 acides aminés, mais contenant de la tyrosine ou de la cystine devient précipitable par le sulfate d'ammoniaque — c'est-à-dire offre le caractère essentiel des albumoses — au lieu de s'apparenter aux peptones, comme l'exigerait théoriquement la brièveté de sa chaîne, si seule celle-ci intervenait.

c) Enfin, du mode de liaison des acides aminés entre eux ; mais ce point ne nous intéresse pas spécialement ici.

Les travaux de Fischer ont donc montré que *les albumoses et peptones sont des polypeptides*, c'est-à-dire des groupements d'acides aminés, dont la structure est essentiellement variable suivant le nombre de ceux-ci, suivant leur nature et suivant leur mode de liaison.

Or, dans ce monde complexe de ce que nous savons être actuellement des polypeptides, les anciens chimistes — qui en ignoraient la nature exacte — s'étaient efforcés d'établir des distinctions. Ces distinctions reposaient essentiellement, non pas sur la structure véritable de ces corps, mais sur des réactions de précipitation, que nous savons actuellement être contingentes, puisqu'elles dépendent, non pas seulement de la grosseur de la molécule étudiée, mais encore d'autres facteurs, dont le plus important est la nature des acides aminés constitutifs. A vrai dire nous ne sommes guère plus avancés maintenant, puisque nous ignorons encore — mis en présence de la plupart des polypeptides naturels — quelle en est la formule chimique précise. Aussi, pouvons-nous continuer à accepter la classification des polypeptides en albumoses et en peptones, à condition de souligner que cette distinction reste toute artificielle, qu'il ne faut pas lui faire une confiance exagérée et qu'elle ne doit être considérée que comme un pis-aller, que comme une première approximation dans l'étude de corps dont la structure nous reste mystérieuse.

Ces réserves essentielles étant faites, on peut distinguer parmi les polypeptides deux groupes de corps : les albumoses et les peptones.

1° Ils ont en commun plusieurs propriétés :

Ils ne précipitent pas par la chaleur en présence de Na Cl et d'une trace d'acide acétique (différence avec les albumines).

Ils donnent — comme d'ailleurs les albumines — la réaction du biuret (alors que les acides aminés ne la donnent pas).

Ils sont précipités par un certain nombre de réactifs : par l'alcool, le sublimé, le tanin acétique, les acides phosphomolybdique et phosphotungstique.

Ils donnent les réactions caractéristiques des acides aminés qui les constituent, et qui sont variables suivant la provenance du polypeptide étudié.

2° Les albumoses (ou protéoses) forment un groupe complexe, où les anciens auteurs avaient distingué un grand nombre de sous-groupes : albumoses primaires (ou propeptones), elles-mêmes distinguées en hétéroprotéoses et protoprotéoses, et albumoses secondaires ou deutéroprotéoses (ou encore peptones de Brücke) (il ne faut pas confondre la peptone de Brücke, qui est une deutéroprotéose, avec la peptone de Kühne qui est une vraie peptone).

Albumoses (protéoses)	{	Albumoses primaires (propeptones)	{	hétéroprotéoses
		Albumoses secondaires (deutéroprotéoses; peptones de Brücke).	{	protoprotéoses

Toutes ces protéoses ont en commun :

a) Elles sont précipitées par le sulfate d'ammoniaque (différence avec les peptones). Le sulfate d'ammoniaque à demi saturation précipite les albumoses primaires; le sulfate d'ammoniaque à saturation complète précipite (après élimination des albumoses primaires) les albumoses secondaires.

b) Elles sont précipitées par les acides picrique et trichloracétique, et par le réactif de Brücke (solution d'iodure double de Hg et de K en milieu chlorhydrique), — corps sans action sur les peptones.

Certaines réactions sont particulières aux albumoses primaires; d'autres, aux albumoses secondaires :

a) Les albumoses, mais surtout les albumoses primaires, présentent très nettement la propriété de donner avec certains réactifs (NO^3H , ferrocyanure acétique, acide acétique et chlorure de sodium) des précipités, solubles à chaud et réapparaissant à froid.

Avec ces mêmes réactifs, les protéoses secondaires donnent des réactions différentes : elles ne précipitent pas par le ferrocyanure acétique; elles ne sont pré-

cipitées par NO^3H qu'en solution saturée de Na Cl ; elles sont précipitées seulement partiellement en solution saturée de Na Cl acidifiée par 30 % d'acide acétique.

b) *Les protéoses secondaires* ne précipitent ni par le ferrocyanure acétique, ni par l'acétate ferrique (qui précipitent les albumines et les protéoses primaires).

3° *Les peptones* (*peptones vraies de Kühne*, qu'il ne faut pas confondre avec les peptones de Brücke = albumoses secondaires; ni avec les propeptones = albumoses primaires), outre les réactions qu'elles ont en commun avec les albumoses, *présentent les caractères suivants* :

Elles ne sont pas précipitées par le sulfate d'ammoniaque, même à saturation à chaud et en milieu successivement neutre, alcalin puis acide.

Elles ne sont pas précipitées par les acides picrique et acétique, ni par le réactif de Brücke.

On admet la présence de peptones, lorsque, après avoir débarrassé le milieu des albumoses par le sulfate d'ammoniaque à saturation, on constate que la réaction du biuret est positive, et que l'on obtient un précipité par le réactif phosphotungstique. Dans ces conditions, et dans celles-ci seulement, ces deux réactions sont un argument en faveur de l'existence de peptones vraies.

Toutefois, il convient de rappeler que dans la plupart des traités d'analyse chimique des urines, on insiste sur le fait que la présence de peptones vraies n'aurait jamais été constatée dans les urines de façon

certaine, et que ce que l'on a appelé parfois peptones urinaires, n'est pas une peptone vraie, telle que nous venons de la définir, mais une deutéroalbumose.

Mais nous ne voudrions pas terminer ce bref rappel chimique sans insister à nouveau et en conclusion sur *le fait, que les réactions différentielles entre ces divers corps conservent un caractère d'incertitude et de relativité*, qu'il est indispensable de souligner. Une des meilleures preuves est que les différents traités de chimie analytique décrivent les différents caractères de précipitations avec des contradictions flagrantes. Tout ce que l'on peut dire devant un polypeptide, c'est que par l'ensemble de ses réactions, il se rapproche plus du type albumose ou du type peptone, sans vouloir faire de ces types, des entités chimiques nettement définies.

Ces réserves essentielles étant faites, *Oriel admet que le corps azoté qu'il retire des urines*, par la méthode décrite, est une *deutéroprotéose* :

Ce n'est pas une albumine, car la chaleur ne la précipite pas.

Ce n'est pas un acide aminé, car elle donne la réaction du biuret.

Le sulfate d'ammoniaque à saturation le précipite; alors que à demi saturation on ne constate aucun louche : cette réaction capitale montre qu'elle appartient au groupe des deutéroprotéoses. D'après ce que nous avons vu, en effet, la précipitabilité par le sulfate d'am-

moniaque permet d'éliminer sa nature peptonique ; et le fait qu'il faut l'utiliser à saturation montre qu'il s'agit d'une albumose appartenant au groupe des deutéroalbumoses.

Elle est précipitée par les sels des métaux lourds (en particulier l'acétate de plomb), et par l'alcool.

Elle fournit les réactions colorées suivantes :

Réaction du biuret ;

Réaction de Millon ; ce qui indique l'existence chez elle de tryptophane (ou d'un groupe phénylé) ;

Réaction xanthoprotéique ; ce qui indique l'existence d'un groupe phénylé ;

Réaction de Molisch ; ce qui indique la présence d'un groupe hydrocarboné.

Après hydrolyse par la méthode de Kossel, Oriel a pu mettre en évidence :

L'existence d'acides diaminés : histidine ; arginine ; lysine et d'acides monoaminés.

L'existence d'un groupe phosphoré ; qui proviendrait d'un acide nucléique.

L'existence d'un sucre donnant une osazone ; et qui proviendrait d'une glucosamine.

Oriel fait remarquer que lorsqu'on étudie la composition de l'urine au cours du paroxysme allergique, sa protéose, la créatinine et les acides aminés varient parallèlement. Or la protéose est un polypeptide, c'est-à-dire un complexe d'acides aminés ; et parmi ceux-ci, Oriel a noté la présence de l'arginine, acide aminé qui, comme la créatinine est un dérivé de la guanidine.

Oriel s'est demandé si le pouvoir antigénique de la « protéose » n'était pas attenant à telle fonction chimique isolable. Ses recherches dans ce sens n'ont pas donné de résultat :

a) Par analogie avec certains faits mis en évidence par Lewis et Barrington, pour l'extrait antigénique de poisson, Oriel pense que la portion spécifique de la substance P est celle qui contient une matière phosphorée hydrolysée par l'acide chlorhydrique dilué.

b) Chez des asthmatiques sensibilisés aux protéines, on extrait la substance P par la technique d'Oriel. La dilution dans la soude déci-normale, qui est obtenue à la fin de cette extraction, est traitée successivement par de l'acide acétique à 1 pour 100; par de l'acide trichloracétique à 30 pour 100; puis par l'alcool absolu. On élimine les précipités au fur et à mesure de leur formation. On constate que ces trois fractions successives sont douées d'un pouvoir antigénique analogue.

Chez les individus normaux, on n'obtient dans les mêmes conditions un précipité qu'avec l'acide trichloracétique : ce précipité est toujours biologiquement inactif.

CHAPITRE III

Les résultats thérapeutiques dans les maladies allergiques (Oriel)

A partir de la protéose urinaire, substance spécifique, Oriel et Barber ont tenté d'instituer chez leurs malades *une méthode de désensibilisation élective* : ils administrent, à raison d'une injection par semaine, par voie intradermique ou sous-cutanée, des quantités infinitésimales et progressivement croissantes de la substance active.

Il convient tout d'abord de fixer *les doses de départ* : en effet, des phénomènes de choc dramatiques, ont pu se produire dès la première injection intradermique, avec des quantités pourtant minimes de substance P. De telles manifestations sont toujours à redouter dans les maladies allergiques aiguës récidivantes : telles que les urticaires, certains asthmes, les maladies de Dühring, etc... Il faut, disent les auteurs anglais, tâter la susceptibilité individuelle dans chaque cas, et ils proposent pour cela de faire des tests épidermiques préalables à des dilutions variées de protéose urinaire :

si par exemple la cuti-réaction pratiquée avec une dilution d'antigène à 1 pour 10.000 est légèrement positive, et si la dilution à 1 pour 100.000 ne donne pas de réponse, on peut sans risque injecter dans le derme 0 cc. 025 de la dilution à 1 pour 1.000.000, c'est-à-dire 10 fois plus faible. Une règle simple permet ainsi de fixer le taux des premières injections, qu'on augmentera très progressivement dans la suite. Nous verrons en temps utile ce qu'il convient de penser d'une pareille méthode.

Au point de vue pratique, les résultats que fournissent Barber et Oriel semblent entièrement favorables.

I. — **La première statistique** qu'ils ont publiée n'envisage que **des dermatoses**. Il s'agissait dans presque tous les cas de malades atteints depuis longtemps et soumis déjà à de nombreux traitements de toutes sortes. Chez ces malades, la désensibilisation par la protéose urinaire a été instituée soit seule, soit en association avec d'autres thérapeutiques ; mais il convient de noter que les résultats les plus favorables ont été obtenus lorsque la protéose était seule en cause.

Ainsi :

1° *Sur 19 cas d'urticaire chronique ou d'œdème angioneurotique*, tous évoluant depuis longtemps, 16 ont été complètement guéris, soit après quelques injections seulement, soit après 2 ou 3 mois de traitement.

2° *9 sur 13 cas de prurigo simplex*, tous particu-

lièrement rebelles, ont vu les démangeaisons disparaître rapidement.

3° *Les résultats les plus favorables* ont été acquis dans la *dermatite herpétiforme de Dühring* : 9 guérisons sur 9 cas. Certains des malades observés étaient soumis depuis longtemps à diverses thérapeutiques, en particulier à des traitements par l'arsenic, sans résultats durables.

4° Dans le *psoriasis pur*, Oriel et Barber n'ont pas vu d'amélioration ; mais toutes les fois que la dermatose s'accompagnait d'*arthropathies*, ils ont constaté que l'injection de la protéose, même à doses minimes (1/10 de cc. de la dilution au millionième dans un cas) pouvait provoquer une poussée fluxionnaire dans l'articulation avec malaise général ; et qu'avec la répétition des injections on obtenait une régression des phénomènes arthropathiques.

5° Enfin, les auteurs anglais insistent sur les particularités du traitement appliqué *aux cas de prurigodiathésique de Besnier*. Il s'agit là d'une étiquette un peu démodée en France depuis Jacquet, et à qui les classiques français actuels ne reconnaissent pas d'individualité clinique propre. Sous la plume d'Oriel et de Barber, elle semble englober tous les cas de « diathèses » à manifestations alternantes, soit viscérales (de type asthmatiforme ou migraineux par exemple), soit cutanées (lésions toujours très prurigineuses d'eczéma banal, d'eczéma parakératosique, ou de prurigo simplex). Dans tous les cas qui peuvent rentrer dans ce cadre, Oriel et Barber notent : l'extrême sensibilité des réactions cutanées aux premières intrader-

mo-injections minimales de protéose ; puis, le réveil des manifestations viscérales correspondantes : « l'effet initial des injections intradermiques, écrivent-ils, semble être de désensibiliser la peau et il n'est par suite pas surprenant que lorsque cette dernière s'améliore, des manifestations viscérales, telles que l'asthme soient déclanchées. Si cependant les injections sont continuées à petites doses, — et nous pensons qu'il faut au bout de quelque temps les pratiquer tantôt dans le derme et tantôt sous la peau — les accès d'asthme cessent ».

Dans l'ensemble les résultats excellents dans 5 cas sur 14, n'ont pas paru assu décisifs dans les 9 autres, qui avaient été momentanément très améliorés, mais qui ont donné ensuite lieu à une série de récurrences, d'ailleurs de plus en plus atténuées ; de sorte qu'on est en droit d'espérer avec la poursuite longtemps prolongée du traitement, une extinction terminale complète des phénomènes éruptifs.

II. — Les statistiques d'Oriel et Barber concernant l'asthme n'ont été publiées qu'en 1933, c'est-à-dire quatre ans après celle que nous venons de rapporter. Dans tous les cas d'asthme pur, les auteurs ont administré la protéose, à doses progressivement croissantes *en injections sous-cutanées hebdomadaires*. La dose initiale était toujours très faible : en général, 0 cc. 1 de la dilution dix fois plus faible que la dernière qui fournissait une cuti-réaction positive.

Dans l'interprétation toujours délicate des résultats, Oriel distingue, comme nous l'avons vu *les cas*

d'asthme « vraiment allergiques, sensibles aux protéines », et ceux qui ne le sont pas ; c'est-à-dire, les cas où les tests cutanés avec les substances généralement incriminées (pollen, poils, etc...) sont positifs, et ceux, qui dans les mêmes conditions d'expériences donnent des réponses négatives. Ceci posé, voici les résultats :

1° *Asthmes vraiment allergiques : 44 cas ;*

10 cas guéris, soit 23 % ;

20 cas très améliorés, soit 46 % ;

10 cas améliorés, soit 23 % ;

4 cas inchangés, soit 8 %.

2° *Asthmes non vraiment allergiques : 26 cas ;*

2 cas guéris, soit 8 % ;

5 cas très améliorés, soit 19 % ;

5 cas améliorés, soit 19 % ;

14 cas inchangés, soit 54 %.

Deux autres auteurs anglais Darley et Witehead, que cite Oriol, auraient obtenu des résultats du même ordre dans le *rhume des foins* :

13 cas : 13 cuti-réactions positives à la protéose pendant la saison.

6 guérisons complètes.

6 guérisons partielles.

1 cas non traité.

En somme, les statistiques d'Oriel donnent :

a) *Dans les dermatoses par sensibilisation traitées par la protéose (mis à part le psoriasis dont la nature allergique est loin d'être démontrée) :*

Résultats favorables 87 %, dont 70 % de guérisons absolues.

Echecs 13 %.

b) *Dans les manifestations asthmatiques :*

Résultats favorables 74 %, dont 17 % de guérisons absolues.

Echecs 26 %.

Voilà dans son ensemble un bien brillant tableau de chasse, presque trop brillant pour qui connaît les déceptions auxquelles est exposé le thérapeute dans ces sortes d'affections.

Ajoutons pour être complets que la méthode d'Oriel ne semble pas avoir donné des résultats du même ordre entre les mains de tous les expérimentateurs. La confrontation des résultats et des opinions a donné lieu à de nombreuses discussions (voir en particulier la séance de la section de la thérapeutique de la Société Royale de Médecine, rapportée dans *The Lancet* du 13 mars 1932, page 570; — séance de Paddington Medical Society, *The Lancet*, 28 octobre 1933, page 975); à de nombreux échanges de vues par correspondance (Freeman, *The Lancet*, novembre 1931, page 1212; — Barber, *The Lancet*, 5 décembre 1931. — W. Yeoman, *The Lancet*, 10 décembre 1932, p. 1303... — Percival et Stewart, *Brittish Medical Journal*, 1932, p. 136). Certains auteurs comme Conybeare, W.-P. Stamm, Strom Van Leeuwen, W. Yeoman, S. Miller, etc... confirment l'intérêt pratique de la méthode et la spécificité de la protéose.

D'autres, Aldred Brown et Munro, Bruce Pearson, et surtout Freeman dénie tout intérêt biologique à la substance d'Oriel, et bien entendu à la technique de traitement qui en découle, et qu'ils déclarent totalement inefficace.

DEUXIEME PARTIE

Observations et remarques personnelles

Le Docteur Pierre Cuilleret, Assistant du Service de Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille, a trouvé, dans la vieille et belle amitié qui nous unit, la patience d'accomplir une tâche ingrate : celle du recueil et du contrôle de beaucoup d'observations rapportées ici ; il n'a pas besoin que je lui dise ma reconnaissance et mon affection.

CHAPITRE IV

Observations

Nous rapportons ici, sans les commenter, 38 *observations* de malades allergiques, chez qui la « protéose » a été extraite dans l'urine, dans un but à la fois diagnostique et thérapeutique. Ces observations concernant *soit des dermatoses allergiques* (28 cas; malades observés pour la plupart dans le Service de notre Maître, M. le Professeur Agrégé Gaté); *soit des cas d'allergie à manifestations générales* (10 observations, dues en grande partie à l'obligeante courtoisie de M. le Professeur Savy).

Nous jugerons ultérieurement l'intérêt de la méthode de désensibilisation par la substance P, et les enseignements qui se dégagent de ces observations.

OBSERVATION I

(Service de dermato-syphiligraphie de l'Antiquaille
D^r J. GATÉ, fiche 5985)

ECZÉMA ET ASTHME.

Cuti-réaction : négative.

Intradermo-réaction : légèrement positive.

Amélioration équivalent à une guérison.

R... Antoine, 44 ans, vu pour la première fois le 16 juin 1933, présente un *eczéma d'aspect peu inflammatoire mais généralisé à presque tout le tégument*. Le point de départ de cette dermatose semble avoir été une blessure de guerre à la jambe droite, qui a laissé une cicatrice anfractueuse. Prurit très intense qui s'est accentué depuis l'atténuation de la dermatose sous l'influence d'un traitement banal à la pâte de zinc. Pas de traitement général jusqu'ici. Le malade présente *de plus des crises d'asthme* assez fréquentes.

Préparation de la substance P le 14 juillet 1933. *Cuti-réaction négative. Intradermo-réaction positive : petite pastille de la dimension d'une pièce de cinquante centimes très indurée*. On commence une série d'injections sous-cutanées de substance P à doses progressives à partir de 1/4 de cc. (solution à 1 %). *A la suite des premières injections, les crises d'asthme, qui jusque-là étaient calmées par l'adrénaline, deviennent plus aiguës.*

Le 27 juillet : *syndrome dyspnéique d'une grande intensité*, avec température à 38°5. Expectoration abondante et signes de broncho-alvéolite bilatérale. On continue la substance P.

Le 31 juillet on constate une amélioration considérable des lésions cutanées.

Le 2 août, le malade a reçu huit injections de S. P. Il y a une très grosse amélioration du côté pulmonaire. On n'a plus constaté de manifestations asthmatiformes depuis cinq jours et il n'a pas été besoin de faire de piqûre d'adrénaline depuis le 29 juillet, alors qu'autrefois il ne se passait guère de deux ou trois jours sans qu'on y ait recours.

Le 14 août 1933, le malade quitte le service. L'*eczéma* est très amélioré, pratiquement guéri. Le malade n'a pas repris de crises d'asthme.

Le 8 juin 1934, le malade revient dans le service. Il signale qu'il a subi une *nouvelle poussée éruptive*, il y a trois mois environ, alors qu'auparavant il avait eu une amélioration considérable équivalant à une guérison. Du côté pulmonaire, il a fait de temps en temps des crises d'asthme, mais d'une manière tout à fait épisodique et sans jamais que cela ait pu l'arrêter dans son travail. On recommence un traitement à la substance P. *Première intradermo-réaction* à la SP le 8 juin 1934; *résultat négatif*. Mais le soir même le malade fait une violente crise d'asthme, qui nécessite plusieurs injections d'adrénaline.

Le 9 juin 1934: *deuxième intradermo-réaction* sans incident; la poussée éruptive est déjà moins prurigineuse et semble pâlie. On continue.

15 juin 1934: *Enorme amélioration* avec la continuation du traitement.

OBSERVATION II

(Due à l'obligeance de M. le Professeur P. SAVY)

CRISES D'ASTHME D'UNE EXTRÊME GRAVITÉ.

Intradermo-réaction : négative, mais provoque une crise d'asthme.

Arrêt d'une crise grave avec collapsus par la substance P; grosse amélioration avec la continuation du traitement; récidive au printemps.

Il s'agit d'une femme de 36 ans sans antécédents pathologiques. En 1918, grippe violente à la suite de laquelle la malade tousse tous les hivers.

1922: Coryza très violent + subictère; au cours de cet épisode, apparaît pour la première fois une crise d'asthme.

De 1922 à 1930, pendant la période de 8 jours qui précède *les règles* et pendant celle de 8 jours qui les suit, présente, chaque nuit, une ou plusieurs petites crises d'asthme. A partir de 1930, à la suite, dit l'intéressée, d'un séjour au Mont-Dore, elle voit apparaître des crises pratiquement quotidiennes, soit au milieu de la nuit, soit vers 5 heures de l'après-midi. Entre les crises, il persiste de la dyspnée d'effort. Il semble même qu'un effort violent puisse parfois déclencher une crise asthmatique.

La malade est incapable de désigner une cause déclenchante, en particulier on ne peut pas incriminer les poussières de velours qu'elle respire pendant son travail, car celles-ci sont absolument sans influence sur l'apparition des crises. N'a rien remarqué non plus du côté alimentaire.

Tous les traitements ont été essayés, y compris l'auto-hémothérapie. Le seul qui ait paru produire un résultat, fut un abcès de fixation, qui a amené une sédation des crises pendant trois mois.

A l'entrée à l'hôpital, on note simplement à l'examen de l'emphysème généralisé intense, avec des râles sonores de bronchite aux deux sommets. T. A. à 10/6. A la radiographie, sclérose à point de départ hilare, mais intégrité des sommets.

On cherche par l'interrogatoire à préciser *les causes déclenchantes*: deux seulement paraissent évidentes. Tout d'abord *les règles*: les crises les plus violentes sont toujours centrées par elles. D'autre part, les *périodes diges-*

tives. En effet, la mise au jeûne complet (1 litre d'eau par jour) a provoqué l'arrêt rapide des crises quotidiennes, mais dès que l'on a repris l'alimentation et quel que fût le genre d'aliment utilisé, les crises ont recommencé.

Dans le Service, on a essayé successivement les traitements suivants : autohémothérapie, Emgé Lumière, tuberculinothérapie, abcès de fixation, atropine intraveineuse. Partout et chaque fois, échec complet : la malade continue à avoir une crise d'asthme quotidienne.

Après cinq mois de séjour hospitalier, la malade, à l'occasion de ses règles, présente *une crise d'une intensité toute particulière*, sans température, et au cours de laquelle elle reste dans un état semi-comateux, gisant dans son lit, cyanosée, avec un pouls imprenable et rejetant des mucosités par le nez, avec même, de temps en temps, des vomissements bilieux. On extrait la substance P. de l'urine et la situation paraît tellement grave que l'on est amené à faire une intradermo-réaction sans même stériliser la dilution. *L'intradermo-réaction est négative, mais elle provoque, après une demi-heure, un arrêt immédiat et complet des manifestations impressionnantes de collapsus.*

Dans la suite, on a continué la substance P, mais d'une manière peu satisfaisante, parce qu'à doses trop fortes (en 16 jours, 8 *injections sous-cutanées* à doses trop rapidement croissantes ; la dernière a été de 8 cc. de la dilution à 1 pour 100). Jamais de choc après les injections, mais après la dernière, il s'est produit un clocher thermique à 40° avec des crises violentes et répétées, qui ont fait interrompre le traitement.

Cet épisode terminé, la malade présente chaque jour de une à trois crises aussi violentes qu'avant la thérapeutique. Le gardénal n'a aucun effet. Nouvelle extraction de substance P. On utilise la substance P cette fois *par voie intradermique et par voie buccale. Atténuation considérable de l'intensité des crises, qui restent néan-*

moins quotidiennes. Il semble, là encore, que la posologie ait été trop forte et que l'on ait fait des intradermo-réactions trop rapprochées. Toutefois, l'arrêt du traitement pendant 12 jours coïncide avec l'augmentation de fréquence et de violence des crises.

On reprend alors un *troisième traitement*; mais cette fois à des doses normales et normalement espacées (3 à 4 jours): on a immédiatement l'impression que l'on a saisi le rythme nécessaire. *La malade n'a plus de crises que tous les deux ou trois jours*; celles-ci sont extrêmement bénignes, ne nécessitent ni morphine, ni adrénaline; en même temps, on note une reprise du poids et la venue intercurrente des règles ne provoque pas une exacerbation des crises, ce qui n'avait jamais été constaté depuis le début de la maladie.

Dans une dernière période enfin, *on est parvenu à faire disparaître entièrement les crises d'asthme en associant les intradermo-réactions à la substance P avec l'iodure de potassium*. Ce dernier utilisé seul, était complètement inefficace. On a pu constater avec une netteté toute expérimentale que la malade ne présentait plus de crises à condition d'avoir en même temps: d'une part, des injections de SP, et d'autre part, la dose d'iodure de potassium juste suffisante pour provoquer un coryza iodique. Dès que ce coryza cessait, les crises réapparaissaient, d'ailleurs fort atténuées.

La malade est sortie de l'hôpital et est restée pendant trois mois avec un état général excellent et ne présentant plus qu'une crise environ par semaine.

Tout récemment, en juin, après semble-t-il un contact prolongé avec des fleurs, a repris des crises quotidiennes qui ont nécessité une nouvelle hospitalisation, actuellement en cours.

OBSERVATION III

(Due à l'obligeance du D^r P. CUILLERET)

ECZÉMA *persistant des mains*. CRISES D'URTICAIRE. MIGRAINES. ŒDÈME ANGIO-NEUROTIQUE.

Intradermo-réaction : négative.

Traitement mixte : S P + autohémothérapie + splénothérapie = Guérison.

Mme P..., 35 ans, marchande de poissons, présente depuis cinq mois un *eczéma papulo-vésiculeux aigu des mains, des avant-bras et du visage*. Prurit très accentué. A déjà eu des épisodes analogues autrefois. De plus, est sujette à *des crises d'urticaire* qu'elle rapporte à l'absorption d'œufs et de fraises. Ne paraît pas sensibilisée au poisson. Présente aussi *des céphalées très violentes*, durant 48 heures et plus, du type migraineux. C'est une instable vago-sympathique, très nerveuse, et qui présente des phases de dépression et d'asthénie, *lorsque souffle le vent du Midi*.

En janvier 1934, sans cause apparente, alors que la dermite des mains était en évolution et se montrait encore très aiguë et très prurigineuse, *apparition brusque d'œdème de la face, puis d'une dermite aiguë très suintante*. Soumise à ce moment-là à un traitement par des injections intraveineuses d'hyposulfite de soude (2 gr. 50 pour 10 cc.), une injection tous les jours. Dès la première injection, grosse amélioration.

Le 22 février 1934, après une guérison apparente de dix jours, *nouvelle poussée très aiguë*, brutalement, pendant la nuit (le vent du Midi soufflait depuis 24 heures), suintement très abondant, volumineux œdème des paupières.

26 février, après la reprise de l'hyposulfite de soude, sédation des phénomènes aigus, grande desquamation, le suintement est arrêté; la malade a un moral excellent.

16 mars 1932: *nouvelle poussée* un peu moins aiguë que les précédentes après la seizième injection d'hypo-sulfite (vent du Midi depuis 24 heures). On décide d'essayer l'autohémothérapie. On lui associe l'hépatrol. On extrait en même temps la substance P.

25 mars 1934: *Intradermo-réaction à la substance P négative*. Aucune réaction locale ni générale. La poussée s'est déjà améliorée sous l'influence d'un traitement mixte: autohémothérapie + splénothérapie + hépatothérapie. On décide de poursuivre ce traitement et de faire simultanément des *injections de S P en dilution à 1 % intradermiques*, à raison d'une tous les trois jours. On s'arrête après huit injections de substance P.

16 avril 1934: *dermatose guérie apparemment*.

18 avril 1934: *nouvelle poussée eczémateuse* aiguë du visage et des bras (vent du Midi très violent depuis 48 h.).

19 avril 1934: la poussée de la veille a disparu presque aussitôt.

9 mai 1934: après une sédation de trois semaines, de nouveau prurit (immédiatement après les règles), puis lésions eczématiformes aiguës, suintantes (cou, bras, thorax) très prurigineuses, mais cette fois, disposées en plaques. On reprend autohémothérapie + rate + S P (fraîchement préparée). Une *nouvelle intradermo-réaction à la substance P*, pratiquée le 11 mai 1934, *est négative*.

18 mai 1934: a eu 5 injections du traitement mixte, est à peu près guérie, part à la campagne.

8 juin 1934: n'a pas été revue à cette date.

OBSERVATION IV

(Due à l'obligeance de M. le Professeur agrégé GARIN)

MIGRAINES ET URTICAIRE.

Intradermo-réaction : positive.

Guérison passagère.

P... Simone, 26 ans, vue pour la première fois le 29 février 1934, présente depuis cinq ans *des crises migraineuses* d'une grande intensité presque après chaque repas. Ces manifestations s'accompagnent de nausées et très fréquemment même de vomissements. La tension artérielle est normale, l'examen général complètement négatif. La malade, considérée d'abord comme une psychique, semble bien, à une analyse plus minutieuse, avoir des migraines authentiques.

1^{er} mars 1934 : *intradermo-réaction* à la substance P isolée de l'urine : *positive*. *Réaction locale d'apparition tardive papuleuse de la grosseur d'un écu*. Le soir même, grosse intensité de la céphalée.

3 mars 1934 : *deuxième intradermo-injection*; *énorme réaction locale d'apparition très rapide*, très rouge et très infiltrée et qui persiste plus de 24 heures.

De même le 5 mars, on obtient une réaction cutanée d'une grande intensité et le réveil de la céphalée. On continue le traitement sous la forme d'intradermo-injections espacées de 48 heures.

Le 13 mars 1934, *la malade ne souffre plus de la tête*; elle accuse simplement quelques légers troubles dyspeptiques après les repas.

Elle sort alors du Service.

On la revoit le 26 mars 1934 : elle n'accuse plus qu'une céphalée post-prandiale très légère, mais *elle a vu appa-*

roître depuis quelques jours *des poussées intenses d'urticaire*, dont elle avait eu autrefois de petites crises. On reprend la substance P et on donne en même temps de la peptone.

Le 30 avril 1934, *céphalées et urticaire ont disparu*.

OBSERVATION V

(Due à l'obligeance de M. le Docteur GARIN)

CÉPHALÉES CHEZ UN HÉPATIQUE.

Intradermo-réaction : très positive.

Soulagement considérable.

C... Alexandrine, vue pour la première fois le 13 janvier 1934, 53 ans, petite, obèse; pèse 80 kilogs. A noter dans les antécédents des *syndromes de coliques hépatiques* depuis l'âge de 32 ans. Depuis ce moment, accuse des *céphalées post-prandiales* continues, atténuées par la position couchée, et qui s'accompagnent de la sensation de brouillard devant les yeux.

En décembre 1933, nouvelle crise très violente de coliques hépatiques. Depuis, accentuation des troubles gastro-intestinaux : vomissements le matin et parfois vomissements nocturnes. Pas de température. La tension artérielle est normale. Urée sanguine : 0 gr. 30 pour 1.000. A l'examen, on trouve un gros foie douloureux. La substance P est isolée dans l'urine le 24 janvier 1934, à l'occasion d'une céphalée particulièrement intense. Le lendemain, *intradermo-réaction à la substance P. Réponse très positive* : Quelques minutes après l'injection, *apparition d'une auréole rouge, dure, douloureuse, de la dimension d'une pièce de un franc. Cette réaction s'accroît pendant les heures qui suivent. Au bout de 24 heures,*

c'est une papule large comme une pièce de cinq francs, rouge, dure, œdématiée, d'aspect très inflammatoire. Dans la journée, la malade accuse des céphalées d'une violence extrême; elle éprouve également des fourmillements dans les membres et des douleurs articulaires.

Le 26 janvier 1934, on commence le traitement : *injections sous-cutanées* d'un quart de cc. d'une dilution à 1 %. Une injection tous les deux jours.

Le 1^{er} mai 1934, la malade quitte le Service ; elle est à ce moment très améliorée, n'a plus mal à la tête et les signes qui avaient suivi la première intradermo-injection ont rétrocedé très vite.

Revue au début de juin, *la guérison des signes subjectifs s'était maintenue.*

OBSERVATION VI

(Due à l'obligeance de M. le Docteur GARIN)

BRONCHITE AVEC EMPHYSÈME. ASTHME.

Intradermo-réaction : très positive.

Grosse amélioration équivalant à une guérison.

Mme Veuve S... a déjà fait plusieurs séjours dans le Service, pour *bronchite avec emphysème*; puis pour un syndrome douloureux gastrique avec hématomatose probablement en rapport avec un ulcus.

Premier séjour en janvier 1927; séjours successifs en septembre 1927, en juin 1930, en janvier 1931 et enfin en février 1934. A ce moment, il s'agit de nouvelles manifestations. La malade accuse l'apparition depuis peu de *crises asthmatiformes d'une extrême violence*. Sur un fond de dyspnée continue, viennent se greffer des paroxysmes de suffocation extrêmement pénibles, avec point de

côté. On note en même temps des douleurs gastriques suivant un horaire bien précis, précoces, une demi-heure après les repas, durant trois à quatre heures et se reproduisant régulièrement. On note à l'examen des signes de bronchite diffuse, avec emphysème, un gros foie douloureux, de l'œdème des jambes. La tension artérielle est de 14/8. Rien dans les urines; rien à l'examen du cœur. La substance P est extraite le 28 février, au moment d'une poussée dyspnéique. *L'intradermo-réaction, pratiquée avec cette substance P, donne une réaction locale de la largeur d'une paume de main, d'apparition lente et qui est à son maximum au bout de 24 heures.* On décide d'instituer un traitement par intradermo-injections successives. La deuxième injection donne, elle aussi, une réaction locale, mais d'apparition très rapide et qui ne persiste pas plus de deux heures. Les autres ne donnent rien.

Le 7 mars 1934, la malade déclare spontanément qu'elle est très améliorée depuis cinq jours. Elle n'a pas eu la moindre crise de dyspnée, alors qu'auparavant elle était obligée de se faire plusieurs injections par jour d'adrénaline. *La guérison s'est maintenue depuis.* On a complété le traitement à 10 injections.

OBSERVATION VII

(Due à l'obligeance de M. le Professeur SAVY)

ÉTAT HÉPATO-BILIAIRE PSEUDO-LITHIASIQUE (*migraines, vertiges, urticaire et crises de foie*) avec hypercholestérolémie et hyperbilirubinémie.

Intradermo-réaction : très positive.

Amélioration correspondant à une guérison.

Il s'agit d'une jeune fille de 22 ans, sans antécédents héréditaires ni collatéraux notables. Aucun signe de diathèse arthritique.

La malade semble avoir toujours présenté des symptômes de souffrance hépatique :

Jaunisse à 9 mois ;

A 14 ans, coliques hépatiques extrêmement violentes, avec fièvre et ictère pendant 15 jours. A partir de cette époque, la malade présente une existence véritablement intolérable, faite de migraines, d'urticaire et de crises hépatiques ; les coliques hépatiques se produisent irrégulièrement, espacées de un à deux mois : elles sont typiques : crises douloureuses extrêmement violentes avec irradiation dans l'épaule droite, provoquant des vomissements bilieux, s'accompagnant de fièvre ($38^{\circ}5$ à 39°), mais jamais la malade n'a constaté d'ictère.

Les migraines avec vertiges et état nauséux sont incessantes et alternent avec des *poussées urticariennes* qui apparaissent sous l'influence des causes les plus variées.

On note naturellement une intolérance complète au lait, aux œufs, au chocolat et aux graisses sous toutes leurs formes.

A 17 ans, une cure à Vichy donne un échec complet.

A 20 ans, on pratique une cholécystostomie qui montre l'absence de calculs, l'intégrité complète de la vésicule et de la région sous-hépatique. L'appendice paraissant malade, on l'enlève. Sous l'influence de l'opération, c'est-à-dire pendant les huit mois qu'a persisté la fistule biliaire et pendant les trois mois qui ont suivi sa fermeture, la malade est entièrement guérie en même temps que la cholestérolémie tombe de 2 gr. 50 avant l'opération, à 1 gr. 50 après.

Mais la malade se livre à quelques écarts de régime et aussitôt se reconstitue le syndrome dont elle souffrait avant l'intervention chirurgicale : coliques hépatiques, migraines, urticaire, vertiges. Tous les traitements désen-

sibilisants sont essayés et tous se montrent ou totalement inefficaces (hyposulfite de soude, magnésium, certaines spécialités à base de peptone) ou même aggravants (certaines autres spécialités également à base de peptone).

Devant ces troubles qui, par leur répétition presque quotidienne, malgré régime et médicaments, lui rendent la vie impossible, la malade est hospitalisée pour être suivie et au besoin opérée à nouveau.

Son état est alors le suivant : migraines quotidiennes ; poussées urticariennes assez fréquentes ; a eu une crise hépatique douloureuse pendant son séjour dans le Service, avec légère température (38°). On percevait alors un gros foie douloureux. Entre temps, on note seulement une région hépatique sensible d'une manière diffuse, avec un point vésiculaire. Il n'y a pas de subictère ; la température est subfébrile. Des dosages de cholestérol sanguin ont donné les chiffres de : 1 g. 93, 2 g., 1 g. 75. Il y a de l'hyperbilirubinémie (une unité Van Den Bergh).

On traite la malade par des tubages duodénaux répétés ; ceux-ci sont pratiquement inefficaces : le premier seul a produit une légère amélioration, coïncidant avec l'abaissement de la cholestérolémie à 1 g. 75.

On se décide alors à une thérapeutique par la substance P. On extrait celle-ci par la technique d'Oriel modifiée, d'une urine répondant à une migraine. On en fait une solution à 0 g. 25 %.

Intradermo-réaction à cette substance P = réaction très positive : gros nodule rouge, douloureux, qui dure 48 heures et qui est accompagné pendant trois jours d'une poussée fébrile à 38° .

Les deux intradermo-réactions suivantes provoquent, d'une part une réaction cutanée atténuée, mais très nette, et d'autre part, un état de malaises et de vertiges.

A ce moment, pensant qu'il était possible de traiter cet état d'allergie digestive par la voie digestive, on fait ingérer à la malade, répartie en trois fois dans la journée,

une ampoule de 1 cc. c'est-à-dire 0 gr. 0025 de substance P. Dès le deuxième jour, on doit s'arrêter, car cette voie d'introduction provoque une réaction extrêmement violente: sans crise nette, le foie devient gros et très douloureux; du subictère se constitue et les urines se foncent; les migraines sont très violentes. Il n'y a pas d'urticaire; le tout dure environ une semaine.

On se décide alors, une fois cette réaction terminée, à reprendre la désensibilisation par voie intradermique. On fait des intradermo-injections de 1/20 d'ampoule, chaque nouvelle intradermo-réaction étant pratiquée alors que la précédente a cessé ses effets. Très rapidement, la réaction cutanée disparaît, puis les réactions générales: céphalées, malaises digestifs. La malade rentre bientôt chez elle où on continue le traitement par le même procédé.

En quinze jours, elle assiste à la disparition totale de tous ses troubles et au bout d'un mois elle peut se permettre sans malaise de grosses infractions à son régime: crème au chocolat, cocktails.

Au bout d'un mois, on arrête le traitement. Depuis ce moment-là, la malade a donné à plusieurs reprises de ses nouvelles: elle mange tout ce qui peut lui faire plaisir et ses troubles n'ont pas réapparu.

OBSERVATION VIII

MM. P. SAVY, H. THIERS et WEIGERT

Publiée à la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon

(Séance du 27 juin 1933)

In *Lyon-Médical*, tome II, 1933, p. 692

DÉSÉQUILIBRE NEURO-VÉGÉTATIF avec dermatographisme, troubles vaso-moteurs des extrémités et CRISES D'ASTHME.

Intradermo-réaction: négative.

Cuti-réaction: négative.

Amélioration considérable équivalant à une guérison.

M. P... Antoine, âgé de 51 ans, employé au P.-L.-M., entre le 15 mai 1933 à l'hôpital pour des crises d'asthme subintrantes. Rien à signaler dans les antécédents de ce malade qui n'est ni syphilitique, ni tuberculeux. Depuis plusieurs années, ce sujet présente à de longs intervalles des *crises d'asthme légères* dont il lui est difficile de préciser la cause déclenchante. Jusqu'au 5 mai 1932, ces crises étaient suffisamment espacées et atténuées pour qu'il ne leur prêtât aucune attention.

Mais à cette date précise, l'allure de sa maladie s'est subitement modifiée. Après un repas, où il n'avait rien mangé d'extraordinaire, le malade jouait aux boules, lorsque subitement il eut le corps et les quatre membres couverts de larges plaques légèrement surélevées, rouges et violemment prurigineuses. Son médecin fit le diagnostic d'urticaire et le mit au régime. L'enflure et le prurit durèrent quinze jours environ. Depuis, le malade a présenté les phénomènes pathologiques suivants :

1° De temps en temps, réapparition des *plaques prurigineuses* sur n'importe quel point du corps, sauf sur la face. Il a été impossible de trouver une cause déclenchante, ni de constater un balancement ou une coïncidence entre les phénomènes cutanés et les crises d'asthme.

2° *Dermographisme* particulièrement marqué.

3° *Troubles vaso-moteurs au niveau des mains* qui sont devenues rouges, un peu « gonflées » et toujours froides ; les pieds sont également froids. Tous ces troubles existaient avant, mais ont été considérablement augmentés depuis l'éruption du 5 mai.

4° Les *crises d'asthme* sont devenues *subintrantes*. La nuit, le malade est obligé de rester assis sur son lit et dès qu'il s'étend, il étouffe. Le jour, le *moindre effort* provoque une crise d'asthme avec impression de respiration bloquée, de ne pas pouvoir chasser l'air des poumons. Les crises sont ordinairement courtes, dix minutes environ ; mais celles de la nuit sont plus longues et se

terminent par le rejet difficile d'une expectoration visqueuse. Par l'interrogatoire, on arrive à préciser que les crises ne sont déclenchées ni par l'alimentation, ni par les changements de temps, ni par les odeurs. En réalité, *ce qui les provoque, c'est l'effort* : la montée rapide des escaliers et n'importe quel effort important des membres supérieurs. Nous avons pu vérifier par nous-mêmes la réalité de ce qu'annonçait le malade. après avoir monté un peu rapidement trois étages, le malade dont la respiration était normale au repos, présentait un ralentissement des mouvements respiratoires, une dyspnée expiratrice avec une respiration très courte et une expiration sifflante et prolongée. On voit qu'il ne s'agit pas d'une dyspnée d'effort banale, mais bien d'une petite crise d'asthme de quelques minutes, déclenchée par l'effort.

L'examen du malade, par ailleurs négatif, montre seulement de l'hypotension : 9,5/6 ; du dermatographe et des troubles vaso-moteurs des extrémités. Aux poumons, on a une exagération de la sonorité, une diminution considérable du murmure vésiculaire, on perçoit en plus de petits râles fins aux bases et aux deux sommets, des râles de bronchite.

En somme, il s'agit d'un sujet de 51 ans, présentant de l'emphysème et de rares crises d'asthme avec des troubles vaso-moteurs discrets des extrémités, et qui, à la suite d'une éruption générale, a vu ces phénomènes se multiplier et s'aggraver au point de le transformer, lui, relativement bien portant, en un véritable infirme. Il est impossible de trouver la cause déclenchante de l'éruption initiale. Les crises d'asthme diurnes sont nettement produites par l'effort, mais la cause des crises nocturnes n'est pas évidente.

Du 5 mai au 30 mai 1933, aucune rétrocession de la maladie, au contraire ; aggravation progressive : des efforts de plus en plus minimes suffisent à créer une dyspnée asthmatiforme intense. Pendant ce temps, le malade est soumis à toutes sortes de traitements : repos, adrén-

line et sanédrine; toute la gamme des médicaments désensibilisants, sauf l'autohémothérapie.

Devant l'échec absolu des thérapeutiques et l'allure progressive de la maladie, on extrait la SP de l'urine émise au début d'un accès nocturne. *Cuti-réaction faite avec cette substance sèche négative.* Malgré cette constatation, on répartit la SP dans 50 ampoules. Le premier jour, on fait une *intradermo-réaction qui est négative.* Les jours suivants, on a recours à des injections sous-cutanées, sans aucun incident.

Le malade est revu 45 jours plus tard. *Il est transformé, a repris du poids; les troubles vaso-moteurs ont à peu près disparu. Le dermatographe s'est légèrement mais nettement atténué. Il n'y a plus eu d'éruption prurigineuse. Les crises d'asthme nocturnes ont entièrement cessé.* Il peut faire des efforts prolongés, mais si ceux-ci sont trop violents, il est arrêté par une sensation de blocage respiratoire. Tension artérielle: 13/8.

En somme, le malade n'est pas guéri complètement. Son état est à peu près celui qu'il présentait avant le 5 mai 1932: le traitement a réduit l'importante aggravation post-éruptive. Mais ce résultat est réellement magnifique si l'on songe que tout avait échoué jusqu'ici, que l'aggravation du complexe morbide avait une allure progressive et que le sujet a pu reprendre son travail, ce dont il était incapable depuis un an.

Le malade a été revu en avril 1934. Il avait vu au printemps réapparaître des crises d'asthme assez pénibles au moment des efforts. Nouvelle extraction de substance P, donnant des résultats négatifs en intradermo-réactions; nouveau traitement par des injections de SP. Amélioration presque complète en six injections équivalent à une guérison.

OBSERVATION IX

(Due à l'obligeance du Docteur H. THIERS)

RHUME DES FOINS évoluant régulièrement depuis 14 ans.

Intradermo-réaction : pas de réaction cutanée, mais provoque deux fois de suite une crise typique.

Guérison par la substance P.

Jeune homme de 20 ans, étudiant en médecine. Aucun antécédent allergique ou de diathèse arthritique, héréditaire, collatéral ni personnel.

A six ans, après s'être roulé dans le foin, à la campagne, toute une journée, présente sa première crise.

Dans la suite, pendant 14 ans, d'une façon absolument régulière, sans qu'il n'y manque une seule année, présente pendant deux mois, dès l'éclosion des fleurs, jusqu'à fin juin (avec maximum au 15 juin) *un rhume des foins absolument typique*, avec prurit oculo-nasal, enrouement, larmolement et écoulement nasal. Echec de tous les traitements. Il n'y a jamais eu concomitance avec des crises d'asthme. Aucune influence alimentaire ; pas de manifestations cutanées.

Extraction de la substance P au cours d'une crise violente. *Les intradermo-réactions* (solution à 1 %) *ont toujours donné des résultats cutanés négatifs.*

La première intradermo (1/20 de cc.), effet nul.

Deuxième intradermo (1/10 cc.) : *dans les trois minutes qui suivent crise violente et typique durant cinq minutes*

Troisième intradermo (même dose) : *état vertigineux et crise moins violente.*

Les injections sont bien supportées et dès la deuxième semaine, on passe à la voie sous-cutanée (1/20 de cc. à la première injection, puis augmentation progressive de 1/20 jusqu'à la fin).

Guérison complète, malgré que le sujet ait été exposé à des contacts déclenchants importants et prolongés.

OBSERVATION X

(Due à l'obligeance de M. le Professeur SAVY)

AURIDE grave et étendue à type de DERMITE ECZÉMATIFORME, avec hydrosadénite, d'origine allergique.

Intradermo-réaction: négative, mais réveille une intradermo-réaction qui avait été positive à l'or; de plus, provoque prurit.

Desséchement des lésions, puis guérison.

Malade de 30 ans, atteinte d'une *arthrite du genou*, d'origine imprécise, peut-être bacillaire.

Divers traitements ont été essayés: le seul qui calme les douleurs est un traitement par l'or, à condition qu'il soit utilisé sans arrêt.

La malade présente, après quelques jours, *une auride à type de dermite eczématiforme*, formée par des placards suintants et extrêmement prurigineux. L'éruption a commencé par le lieu habituel des injections intraveineuses de crisalbine.

L'origine allergique de la dermatose est affirmée:

1° Par *une épreuve positive d'anaphylaxie passive au cobaye*.

2° Par *le résultat positif de l'intradermo-réaction à la crisalbine* (l'intradermo-réaction au solganal et à la myochrysine est négative).

3° Par *la reproduction de l'élément éruptif initial sous l'influence de l'intradermo-injection de crisalbine*.

On traite la malade par la substance P. *Une première intradermo-injection* (1/10 de cc. de la solution à 1 %) provoque:

une exacerbation du prurit pendant environ trois heures;
une réactivation de l'intradermo-réaction à la crisalbine.

Dans la suite on a été obligé pour obtenir un résultat

thérapeutique, d'utiliser la substance P à une dilution extrême: 1/10 de cc. de la solution à 1 % est dilué dans 5 cc. d'eau distillée dont on utilise 1/10 de cc.

Sous l'influence du traitement: *sédation du prurit; les lésions perdent leur caractère suintant; la guérison est obtenue*, encore incomplète à peu près en 20 jours. Persistance des éléments éruptifs, désormais desséchés, pendant encore environ 15 jours.

OBSERVATION XI

(Due à l'obligeance de M. le Docteur THIERS)

AURIDE rebelle dyshydrosiforme.

Intradermo-réaction: négative.

Guérison complète en quinze jours.

Malade de 23 ans, présentant un *rhumatisme chronique déformant*, dès le début généralisé, sans étiologie précise. Petite albuminurie concomitante sans signes d'imperméabilité rénale.

Traitée par le solganal B huileux à la dose de 0 gr. 01 jusqu'à la dose totale de 1 gr.; guérison complète et définitive de l'albuminurie et du rhumatisme dont les déformations même ont disparu.

Mais dès la deuxième piqûre, a présenté *une auride à type de dyshydrose*. On a continué le traitement parce que le résultat de l'aurothérapie sur le rhumatisme était vraiment remarquable. Pendant le traitement et après lui, l'éruption persiste sans aucune tendance à la régression et malgré l'hépatothérapie, la peptonothérapie, l'hypo-sulfite de magnésium.

Deux mois après la fin du traitement aurique, on se décide à la substance P. *Intradermo avec une solution à 0,50 % négative. Traitement par intradermos répétées.*

Guérison complète en quinze jours.

OBSERVATION XII

DERMITE ECZÉMATIFORME *aiguë, récidivante*

Intradermo-réaction : négative.

Amélioration prolongée; récidive; abandon de la thérapeutique.

Docteur X..., chirurgien, présente le 18 juillet 1933 une dermite eczématiforme aiguë, avec lésions de la face, des poignets, des pieds et de la verge. A déjà eu trois poussées antérieures qui ont été guéries par des séries d'injections d'autohémothérapie — 15 injections en tout — d'hyposulfite de soude intraveineux — 20 injections. La dernière poussée est apparue brusquement dans la nuit du 15 au 16 juillet, sans raison apparente.

Quinze jours après la dernière injection intraveineuse d'hyposulfite de soude. Urine prélevée le 18 juillet pour extraction de la substance P.

19 juillet : intradermo-réaction pratiquée avec la substance P. Résultat négatif.

20 juillet : on commence *des injections sous-cutanées* d'une dilution à 1 % de la substance P sous la peau.

26 juillet. trois injections ont été pratiquées à ce jour. Aucune réaction locale. Pas d'amélioration nette.

Le 10 août 1933, *a eu neuf injections, toutes bien tolérées*, de substance urinaire. *Les lésions cutanées sont guéries*. Le malade part à Saint-Gervais-les-Bains.

Le 26 décembre 1933 : persistance de la guérison. *Aucune lésion cutanée n'est réapparue depuis cinq mois*, alors qu'avant les poussées de dermite eczématiforme étaient subintrantes et ceci en dépit des diverses thérapeutiques désensibilisantes mises en œuvre.

Fin janvier 1934 : *nouvelle poussée des mains*, qui cède rapidement au traitement local, mais à laquelle suc-

cède quelques jours après, une éruption aiguë profuse d'eczéma du visage, avec conjonctivite et énorme œdème des paupières. Sur la demande du malade, on abandonne le traitement à la substance P et on pratique des injections d'extrait splénique intramusculaires.

En somme, le traitement par la substance d'Oriel a, dans ce cas, amené une sédation prolongée des crises de dermite eczématiforme qui, jusqu'alors, étaient subintrantes, et il est vraisemblable que la continuation du traitement à l'occasion de la dernière poussée, aurait permis d'espacer encore les manifestations cutanées aiguës.

OBSERVATION XIII

(Service de Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille)

Docteur J. GATÉ (fiche 5823)

ECZÉMA aigu généralisé.

Intradermo-réaction et cuti-réaction : négatives.

Traitement insuffisant. Légère amélioration.

M. C..., 70 ans. Présente *eczéma aigu généralisé, avec œdème très marqué*, remontant à deux mois. Examen général négatif, en particulier, rien du côté rénal. Traitement par hyposulfite de soude et par des pansements humides. Amélioration légère. La substance P est extraite de l'urine le 20 juillet 1933, deux mois après l'entrée du malade à l'hôpital. *Intradermo-réaction et cuti-réaction* à cette substance, *réponses négatives*. On pratique huit injections thérapeutiques de substance P. Amélioration légère de l'aspect objectif des lésions, beaucoup plus considérable des sensations prurigineuses, mais le malade quitte le Service sans pousser la thérapeutique jusqu'au bout.

OBSERVATION XIV

(Service de Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille)
Docteur J. GATÉ (fiche 6795)

Intradermo-réaction : douteuse.

Amélioration légère seulement.

K... Irène, 24 ans, vient le 28 avril 1934, pour un *eczéma des mains*, apparu il y a onze ans. Cet *eczéma* guérit et reparaît *par poussées*. Lésions papulo-vésiculeuses peu suintantes et localisées par placards, toujours sensiblement aux mêmes points. Signaler que la malade travaille à Saint-Maurice-de-Beynost, dans une *usine de soie artificielle*.

On essaye d'abord un traitement local exclusivement. Résultat médiocre. La substance P est extraite de l'urine. En *intradermo-réaction*, la solution à 1 % donne une *réaction érythémateuse peu intense* et qui ne semble pas avoir de signification. On fait néanmoins des injections sous-cutanées tous les deux jours, dans un but thérapeutique. *Après dix injections, on ne constate qu'une amélioration légère*. Des lésions persistent, pour lesquelles on va tenter un autre traitement.

OBSERVATION XV

(Due à l'obligeante amitié de M. le Docteur P. CUILLERET)

DERMITE ECZÉMATIFORME *des avant-bras, d'origine externe*.

Intradermo-réaction à la substance P : négative.

Résultats thérapeutiques discutables.

M. S..., 32 ans. Travaille *dans l'argenterie* (bains de cyanure de potassium et de « jus de réglisse »). Présente,

en septembre 1933, au moment de sa première consultation, une *dermite eczématiforme aiguë*, survenue depuis peu, et que le malade rapporte aux projections de liquide qu'il est obligé de manipuler dans son travail d'argenteur. *A toujours eu de petites poussées d'eczéma depuis qu'il exerce cette profession.* Traitement : autohémothérapie et arrêt du travail. Guérison. Reprise du travail le 4 octobre. Nouvelle poussée en janvier 1934 : dermatose suintante très prurigineuse des mains et des avant-bras. Le malade arrête à nouveau son travail et reçoit 20 injections d'hyposulfite de soude. On observe à la suite de ce traitement une atténuation très nette de la dermatose, mais le prurit persiste, très accentué. Nouvelle reprise de travail, nouvelle ébauche d'éruption prurigineuse. On pratique alors l'extraction de la substance d'Oriel dans les urines. *Intradermo-réaction à cette substance négative le 20 mars 1934.* On continue néanmoins les intradermo-injections de substance P dans un but thérapeutique. Le 21 avril 1934, *après neuf injections, le prurit a complètement disparu, les lésions sont guéries, le malade va très bien depuis 10 jours.* Il décide de reprendre son métier.

Le 5 mai 1934, *après une journée et demie seulement de travail, réapparition d'éléments papulo-vésiculeux très prurigineux, mais peu abondants, aux avant-bras et sur le dos des mains.* On recommence le traitement par des injections de substance P et on conseille au malade de changer d'occupation. Traitement en cours.

OBSERVATION XVI

(Service de Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille)
Docteur J. GATÉ (fiche 6319)

ECZÉMA généralisé aigu.

Intradermo-réaction : négative.

Cuti-réaction : négative.

Traitement mixte SP + splénothérapie + autohémothérapie.

Résultats passagers.

Mme B..., 59 ans. *Eczéma généralisé à répétition, extrêmement prurigineux, évoluant par crises, dont l'apparition suit le moment des règles.* Entre temps, persistance de plaques lichénifiées au creux axillaire et aux plis inguinaux. A subi de nombreux traitements soit locaux, soit généraux. Résultats décevants. A signaler au point de vue général les traces d'albumine dans les urines. Azotémie: 0,16 ‰.

Le 19 mars 1934: hospitalisée pour une poussée particulièrement aiguë. Extraction de la substance P. *Intradermo-réaction négative; cuti-réaction négative.* On institue un traitement mixte: d'une part, injections sous-cutanées de SP (dilution à 1 %, 1 cc. tous les trois jours). D'autre part, extraits de rate (splenocrisine Fournier). Enfin, injections d'autohémothérapie.

Le 18 avril 1934: *après une sédation presque complète des symptômes*, on assiste à une *nouvelle poussée* intense d'eczéma papulo-vésiculeux, extrêmement prurigineuse, sur la face, le cou et les membres, qui s'accompagne d'œdème et prend une allure pseudo-érysipélateuse. A ce moment, il n'y a pas d'albumine dans les urines. On arrête le traitement et on passe à l'hyposulfite de soude.

OBSERVATION XVII

(Service de Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille)

Docteur J. GATÉ (fiche 3932)

ECZÉMA d'origine professionnelle. Gale du pétrole.

Intradermo-réaction et cuti-réaction: négatives.

Résultats thérapeutiques négatifs, mais *traitement insuffisamment prolongé.*

M... Léopold, 41 ans, est soigné dans le Service de Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille depuis le 5 avril 1931, pour un *eczéma généralisé*, apparu pendant que le malade travaillait dans une usine de pétrole. Depuis ce moment, la dermatose prurigineuse subsiste avec des périodes d'accalmie et des poussées alternantes. A noter dans les antécédents que le malade est paludéen et qu'il s'agit d'un éthylique, avec gros foie, présentant des stigmates nerveux d'intoxication.

Divers traitements ont été institués contre sa dermatose : successivement autohémothérapie, 18 injections ; hyposulfite de soude, 12 injections ; nouvelle série d'autohémothérapie, 12 injections. Les résultats sont décevants dans chaque cas,

Substance P isolée le 23 août 1933. *Intradermo-réaction et cuti-réaction négatives*. On institue un traitement par des intradermo-injections, au rythme d'une tous les trois jours ; après la cinquième injection, légère poussée d'*eczéma papulo-vésiculeux*. Le malade abandonne le traitement de lui-même, après la huitième injection.

OBSERVATION XVIII

PRURIT PÉRINÉAL.

Intradermo-réaction : très positive.

Cuti-réaction : positive.

Traitement interrompu, par suite de l'apparition de phénomènes urinaires, sous l'influence des injections de substance P : *biotropisme* ?

M. B..., 61 ans. Présente depuis de très nombreuses années un *prurit périnéal et périanal*, qui s'est montré *re-belle* à tous les traitements locaux les plus variés qu'on a

institués et à différents traitements généraux : autohémothérapie, hémocrinothérapie, hyposulfite de soude, Emgé Lumière, etc...

Extraction de la substance P faite le 18 octobre 1933 : 0 gr. 20 ‰ cc. d'urine. *Intradermo-réaction* à cette substance très positive. *Cuti-réaction* très positive.

Vingt-quatre heures après ces épreuves, dans la nuit, le malade qui avait constaté une sédation complète de son prurit, comme il ne l'avait jamais éprouvé depuis dix ans au moins, présente un syndrome de dysurie avec envies fréquentes, syndrome qui s'atténue au bout de quelques heures.

Le lendemain, on pratique une nouvelle intradermo-injection d'une dilution à 1 % de substance P (1/4 de cc.). *Le prurit semble avoir complètement disparu.* Mais trois heures après l'injection, on constate de violentes douleurs vésicales, une rétention d'urine presque complète et une poussée de température à 40°.

L'examen montre une congestion prostatique, et le sondage ramène des urines très purulentes.

Le malade est orienté dans le Service des voies urinaires et on abandonne la thérapeutique par la substance d'Oriel.

On est peut-être en droit de penser que dans ce cas la désensibilisation par la substance d'Oriel, *tout en amenant une sédation momentanée complète du prurit, a réveillé une infection latente des voies urinaires.* Peut-être s'agit-il de biotropisme ? En tout cas, la concordance des deux phénomènes semble flagrante.

OBSERVATION XIX

(Service de dermato-syphiligraphie de l'Antiquaille
D^r J. GATÉ, fiche 6653)

ECZÉMA VÉSICULEUX AIGU.

Intradermo-réaction : positive.

Amélioration.

Traitement interrompu trop tôt.

R... Anna, 75 ans, vue le 14 mars 1934, pour un *eczéma vésiculeux* datant de deux mois. Début sur la face dorsale des avant-bras, puis tendance à la généralisation. Vieille femme en mauvais état physique, mais chez qui on ne trouve rien de très particulier à signaler. Substance P isolée dans l'urine. *Intradermo-réaction positive*. Traitement institué par des injections sous-cutanées de la dilution à 1 % ; une tous les deux jours. *Après la quatrième injection, très grosse amélioration* ; les injections sont très bien tolérées. *Repos léger après la douzième injection. Au bout de huit jours, nouvelle poussée* d'eczéma à la face. On reprend le traitement, mais la malade l'interrompt d'elle-même et sort de l'hôpital pour des raisons de famille, une fois la phase aiguë passée.

OBSERVATION XX

(Service de dermato-syphiligraphie de l'Antiquaille
D^r GATÉ, fiche 6095)

DERMITE ECZÉMATIFORME *apparue au cours d'un traitement* AURIQUE.

Cuti-réaction : négative.

Intradermo-réaction : négative.

CHOC DRAMATIQUE à la première injection de substance P.

Arrêt du traitement.

J... Albert, 30 ans, rentre dans le service de dermatosyphiligraphie de l'Antiquaille le 21 juillet 1933, pour *dermite eczématiforme*, apparue au cours d'un traitement aurique, institué pour une bacilliose pulmonaire. Les lésions cutanées datent de trois semaines et sont apparues après la douzième injection intraveineuse de crisalbine. On prépare la substance P le 24 juillet 1933. *Cuti et intradermo-réactions négatives* le 27 juillet.

Le 28 juillet, le malade reçoit une injection sous-cutanée de 1/4 de cc. d'une dilution à 1 %. Une heure environ après, apparition d'une violente crise dyspnéique asthmatoïforme avec frissons violents, pâleur, état syncopal, pouls incomptable. Tous ces symptômes inquiétants disparaissent au bout d'une demi-heure. Devant cette violente réaction à la suite de la première substance P, on arrête le traitement.

OBSERVATION XXI

(Service de dermatosyphiligraphie de l'Antiquaille
D^r J. GATÉ, fiche 6670)

MALADIE DE DUHRING-BROCQ.

Intradermo-réaction: positive + réaction générale et phénomènes articulaires.

Traitement abandonné avant guérison.

Mme P... Marie, 54 ans, entre dans le Service de Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille le 20 mars 1934 pour une *dermatite polymorphe de Dühring-Brocq*, datant

de un mois et demi. Eléments polymorphes papuleux, vésiculeux et bulleux aux mains, aux avant-bras et aux bras. Secondairement, l'éruption s'est étendue à la face, au tronc et aux membres inférieurs. Par ailleurs, rien à signaler; excellent état général.

Le 21 mars 1934. extraction de la substance P. *Intra-dermo-réaction positive: réaction papuleuse centrée par une petite vésicule; mais, le lendemain, la malade présente une température à 40°; elle se plaint de violentes douleurs articulaires, siégeant aux extrémités, mains et pieds.* A l'interrogatoire, elle raconte qu'elle a eu des phénomènes douloureux du même ordre il y a un mois et demi, juste avant l'apparition de sa dermatose bulleuse. On prescrit des injections de saliformine et on institue néanmoins le traitement par la substance P (1/4 de cc. de la solution à 1 % intradermique) tous les trois jours. *Amélioration progressive, sans nouvelle réaction générale ni articulaire.*

Le 30 avril 1934: *arrêt du traitement. La maladie de Dühring est en voie de cicatrisation.*

Le 5 mai 1934, *nouvelle poussée thermique, mais peu intense et localisée à l'avant-bras gauche. Nouvelle extraction de substance P; nouvelle intradermo-réaction, le 8 mai.* On constate au lieu de l'injection, l'apparition tardive, après quarante-huit heures, d'une bulle qui se dessèche et laisse à sa place une croûte.

Sur la demande de la malade on cesse le traitement.

OBSERVATION XXII

(Service de dermato-syphiligraphie de l'Antiquaille
D^r J. GATÉ, fiche 5479)

DERMITE ECZÉMATIFORME AIGUË.

Intradermo-réaction: négative.
Echec (par voie sous-cutanée).

M. V... Victor, 33 ans, est atteint « *d'eczéma* » depuis plusieurs années. Hospitalisé à l'Antiquaille en décembre 1932, pour une nouvelle poussée particulièrement aiguë et généralisée. On institue un traitement local et une série d'autohémothérapie. Après 15 injections, aucune amélioration n'est obtenue. On prépare alors la substance P (noter qu'à ce moment le malade n'est pas en poussée). L'*intradermo-réaction* à cette substance est *négative*. Une *série de huit injections sous-cutanée* n'apporte aucune amélioration à la dermatose. On arrête cette thérapeutique pour la remplacer par l'hyposulfite de soude.

Revu au début de juin 1934, a subi depuis son hospitalisation divers traitements : hyposulfite de soude, gluconate de calcium sans dose ; a fait une cure hydro-minérale à Saint-Gervais-les-Bains ; tout ceci en vain.

N. B. — La S. P., en pansements épidermiques, n'a pas été essayée.

OBSERVATION XXIII

(due à l'obligeance de M. le Professeur Agrégé GATÉ)

ECZÉMA généralisé rebelle chez une SYPHILITIQUE.

Intradermo-réaction : négative.

Cuti-réaction : négative.

Echec (par voie sous-cutanée).

Malade présentant depuis un an une *dermatose érythémateuse à type de parakératose*, apparue à la suite d'un traitement bismuthique. En effet, deux ans plus tôt, on avait découvert chez elle une syphilis sérologique, son mari ayant été vu avec une roséole spécifique. La malade s'est montrée intolérante au novarsénobenzol (vomissements) et elle a été soignée par des séries d'injections

intra-musculaires d'un bismuth insoluble (Muthanol). Examen général par ailleurs négatif. Pour sa dermatose on a tenté successivement en vain l'autohémothérapie, les injections intraveineuses d'hyposulfite de soude, les injections sous-cutanées d'Emgé Lumière, les injections intra-musculaires de splénocrisine Fournier. La substance P est extraite des urines le 9 décembre 1933. A ce moment, la malade, sans avoir eu de paroxysme récent, présente des lésions généralisées qui n'ont pas sensiblement bougé depuis quinze jours. Ces lésions sont prurigineuses. On obtient 0 gr. 64 de SP pour 1.000. *Intradermo-réaction négative. Cuti-réaction négative. Une série d'injections sous-cutanées de SP à 1% (12 injections) restent sans résultat.* On passe à une autre thérapeutique : hépatrol intramusculaire.

N. B. — La SP, en pansements épidermiques, n'a pas été essayée.

OBSERVATION XXIV

(Service de Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille
D^r J. GATÉ, fiche 2484)

MALADIE DE DUHRING ATYPIQUE.

Intradermo-réaction : négative.
Echec.

G... Roseline, 14 ans, vue pour la première fois le 12 novembre 1929, pour *une dermite polymorphe douloureuse de Dühring-Brocq, un peu atypique*, dont elle a déjà eu plusieurs manifestations antérieures. Traitée par injections intraveineuses d'hyposulfite de soude et par des U. V. Puis, après échec de cette thérapeutique, par

des injections sous-cutanées de cacodylate de soude. Nouveau séjour le 22 novembre 1932; nouvelle poussée de Dühring atypique. Rien à signaler dans l'examen général, à part une éosinophilie à 20 %. Traitement: novarsénobenzol intraveineux qui se montre inactif. Puis Emgé Lumière, qu'on abandonne également après une série d'injections inefficace. Enfin, extraits de rate (18 injections).

Le 14 février 1933, la malade a reçu 18 injections d'extrait de rate, 60 grammes de rate fraîche par injection; aucun résultat. On fait ce jour l'extraction de la substance P (la petite malade a eu une légère poussée la veille). *Intradermo-réaction: réaction douteuse.* On institue des injections sous-cutanées de 1 cc. de SP à 1 %. *Après huit injections, nouvelle poussée.* On en profite pour faire une seconde extraction qui servira au traitement ultérieur. *Après cinq injections de cette nouvelle substance, nouvelle éruption cutanée.* On abandonne la substance P.

La petite malade a suivi, depuis, un traitement par 13 injections de Nortal, puis 21 injections d'autohémothérapie. Tout ceci sans résultat. On l'envoie à La Bourboule.

Le 7 septembre 1933, elle revient dans le Service après sa cure hydro-minérale. Il n'y a pas d'amélioration sensible.

Le 15 novembre 1933, après un traitement par des injections d'acétylarsan, l'enfant peut enfin quitter le Service avec des lésions en voie de régression.

OBSERVATION XXV

ECZÉMA datant de l'enfance.

Intradermo-réaction: négative.

Cuti-réaction: négative.

Guérison.

M. G... Jean, 17 ans, présente depuis son plus jeune âge un *eczéma tenace*, toujours localisé aux mêmes endroits, visage, front, mains et plis de flexion. Les *lésions très prurigineuses*, d'aspect peu inflammatoire, *ne s'atténuent qu'avec les changements de climat*. L'éruption a disparu une seule fois complètement alors que le jeune malade, qui habite d'habitude Lyon, faisait un séjour à Villefranche-sur-Saône. A subi différents traitements. Traitements externes et séries répétées d'hyposulfite de soude intraveineux.

En mars 1934, on extrait des urines la substance P. *L'intradermo-réaction est négative. Cuti-réaction négative.* On continue néanmoins des injections intradermiques de substance P à 1 %, à raison d'une tous les trois jours. *Après 21 injections, il y a une disparition complète de la dermatose; cette guérison dure quinze jours, puis on observe une légère poussée; on décide de reprendre une série d'injections avec la substance précédemment préparée. Après trois nouvelles injections, guérison complète, qui se maintient à l'heure actuelle (deux mois après).*

Pendant tout le temps de cette thérapeutique, on a employé des topiques locaux (goudroline) qui ont donné l'impression d'agir d'une manière beaucoup plus efficace qu'auparavant. En tout cas, *dès la deuxième injection de SP, le prurit avait complètement disparu*, alors qu'il était difficilement tolérable avant et il n'a pas reparu depuis.

OBSERVATION XXVI

(Service de Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille
Professeur Agrégé J. GATÉ)

PRURIGO datant de l'enfance.

Intradermo-réaction: négative.

Epidermo-réaction: négative.

Résultats très favorables dès le début.

Mlle R... Gisèle, 12 ans 1/2, présente un *prurigo* depuis l'âge de 2 ans, qui n'a presque jamais de rémission, sauf lorsqu'on emmène l'enfant à la campagne, où tout disparaît complètement en 48 heures, quitte à réapparaître immédiatement dès le retour à Lyon. Présente des poussées particulièrement intenses et particulièrement prurigineuses chaque année au printemps. A déjà subi différents traitements : plusieurs séries d'autohémothérapie, plusieurs séries de splénothérapie, sans préjudice de différents traitements locaux, tout ceci sans résultat ; le traitement par les extraits de rate (mai 1934) a même paru amener une accentuation des symptômes.

SP extraite de l'urine le 1^{er} juin. *Intradermo-réaction* pratiquée avec une dilution à 1 % *négative*. *Epidermoréaction*, sous forme de pansement, pratiquée avec la même dilution : *négative* ; mais dès la première introduction de la S P dans le derme, l'enfant signale une sédation très nette du prurit et on observe parallèlement une diminution des éléments éruptifs. Après la deuxième intradermo-réaction, le prurit est nul et les lésions cutanées apparaissent comme en voie de cicatrisation. On continue le traitement qui jusqu'ici semble avoir été particulièrement brillant. *Guérison pratique* après la 5^e injection. Il n'y a plus trace de prurit.

OBSERVATION XXVII

(due à l'obligeance de MM. J. GATÉ et P. CULLERET)

ERYTHÈME POLYMORPHE BULLEUX ET HYDRO-BUCAL
RÉCIDIVANT.

Intradermo-réaction : très positive.

Guérison.

Mme B..., 35 ans, vue pour la première fois en novembre 1932, pour une poussée particulièrement profuse

d'*érythème polymorphe bulleux*. Depuis plusieurs années, la malade en souffre, mais jamais les lésions n'avaient été suffisamment sérieuses pour lui faire demander un traitement.

Quinze injections d'autohémothérapie. Guérison passagère pendant quelques mois.

Nouvelle poussée subaiguë qui cède à une nouvelle série d'autohémothérapie.

En août 1933, à la suite de nouveaux éléments cutanés, on prépare la substance P, mais la disparition spontanée des lésions fait surseoir au traitement.

En décembre 1933, nouvelle éruption. Une *intradermo* pratiquée à ce moment-là avec la substance P déjà préparée donne une *réaction très positive, sous la forme d'un placard rouge érysipéloïde de 10 cm. sur 5, très douloureux, très induré et qui persiste 4 à 5 jours*. On commence une série d'injections sous-cutanées de substance P à doses progressives à partir de 1/4 de cc. de la dilution à 1 %. *Les premières injections sont accompagnées de violentes réactions locales, avec aspect pseudo-phlegmoneux de la région: réactions qui se résolvent en quelques jours spontanément.*

De plus, *les quatre premières doses ont provoqué, dans les douze heures qui ont suivi l'injection, des coliques et de la diarrhée. Enfin, les éléments se sont reproduits jusqu'à la quatrième dose, mais en s'atténuant de plus en plus.*

Le 30 décembre 1933: *neuvième dose de substance P. La malade va très bien; elle n'a pas été revue depuis.*

OBSERVATION XXVIII

(Service de Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille
D^r J. GATÉ, fiche 6153)

ERYTHÈME POLYMORPHE RÉCIDIVANT.

Cuti-réaction : positive.

Intradermo-réaction : positive.

Guérison.

D... Thérèse, présente depuis sept ou huit ans des poussées successives d'érythème polymorphe, espacées en moyenne de trois ou quatre mois, *plus intenses, semble-t-il, au printemps ou à l'été*. Eléments presque exclusivement localisés au bras. Ne s'est jamais traitée.

17 août 1933 : prélèvement des urines au moment d'une poussée aiguë. Substance P = 0 gr. 40 pour 1.000. La *cuti-réaction* et l'*intradermo-réaction* à cette substance (dilution à 1 %) sont *positives*.

22 août 1933 : les *trois premières injections* ont été douloureuses et se sont accompagnées pendant 48 heures d'une *réaction locale* : douleurs et rougeur.

Le 23 août 1933 : *apparition de nouveaux éléments sous la forme de cocarde typique*, sur les bras et sur les jambes qui n'avaient jamais été atteintes jusqu'à présent. On continue le traitement.

14 septembre 1933 : *après 14 injections la malade est complètement guérie*, et sort du Service.

OBSERVATION XXIX

(Service de Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille)
Docteur GATÉ (fiche 5980)

MALADIE DE DUHRING-BROCQ, à *morphologie atypique*.

Cuti-réaction : légèrement positive.

Intradermo-réaction : très positive.

Résultats thérapeutiques excellents.

J... Madeleine, 19 ans. Entre dans le Service de Dermatologie-Syphiligraphie de l'Antiquaille le 9 juin 1933, avec une *éruption vésiculo-papulo-bulleuse*, pour laquelle on fait le diagnostic de *maladie de Dühring-Brocq*. Eruption très polymorphe, à éléments disséminés, datant de trois semaines environ. Pas de signes généraux, pas de température.

On fait 10 injections d'autohémothérapie. Amélioration peu nette de la dermatose qui a présenté, en cours de traitement, deux ou trois nouvelles poussées.

Le 14 juillet 1933, on arrête l'autohémothérapie et on extrait la substance P des urines. L'*intradermo-réaction* à la substance urinaire fournit, *vingt-quatre heures après l'épreuve, une large papule très douloureuse*. La *cuti-réaction* ne donne qu'une *simple rougeur, mais qui persiste*.

Première injection thérapeutique le 16 juillet. 1 cc. d'une dilution de substance P à 1 ‰. On constate à ce moment *quelques nouvelles vésicules* (aisselle gauche et joue droite).

Le 17 juillet 1933, *nouvelle injection* de substance P à la même dose. L'*injection précédente laisse une réaction douloureuse, d'aspect très inflammatoire. Apparition de deux ou trois nouvelles petites bulles*.

Le 19 juillet 1933, de petites vésicules isolées sont apparues en peau saine, accompagnées d'un prurit intense (aisselle, bras, avant-bras, dos du pied). On pratique une troisième injection.

Le 21 juillet 1933, la *quatrième injection amène une réaction locale importante*. Vingt-quatre heures plus tard, *plaque ovale de 10 cm. sur 5, infiltrée, rouge, douloureuse*. On fait préciser ce jour par l'interrogatoire de la malade que, *trois ou quatre heures après chaque injection de substance P, on voit apparaître de tout petits éléments bulleux qui disparaissent d'ailleurs très rapidement*. Par contre, le prurit s'est atténué dès la première injection et n'a pas réapparu.

21 juillet 1933 : on continue les injections à raison d'une tous les deux jours. On observe peu de réaction locale après chaque injection ; par contre, de petites vésicules continuent à se former dans les heures qui suivent l'introduction de la substance urinaire.

27 juillet 1933 : *nouvelle poussée bulleuse* aux aisselles, dans le dos. Une grosse bulle sur le genou droit.

Le 1^{er} août 1933 : *nouveau paroxysme bulleux*.

Le 3 août : on prépare une *nouvelle substance d'Oriel* avec des urines prélevées au cours de la dernière poussée.

19 août 1933 : le traitement a été continué au même rythme.

Les dernières injections sont absolument indolentes et n'amènent pas de réaction locale. On ne note pas l'apparition de nouveaux éléments depuis sept jours.

1^{er} septembre 1933 : à part une toute petite poussée le 22 août, d'éléments qui ont disparu presque aussitôt, on ne note rien de particulier. La malade a reçu 22 injections de substance P. Elle part en convalescence.

Décembre 1933 : la *confirmation de la guérison complète* nous est faite.

OBSERVATION XXX

(Service de Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille)

Docteur GATÉ (N° 5196)

ERYTHRODERMIE NOVARSÉNOBENZOLIQUE.

Cuti-réaction : à la substance P, négative.

Intradermo-réaction : négative.

Guérison.

Mme C... Aimée, 19 ans, hospitalisée à l'Antiquaille en mai 1933, pour une *érythrodermie vésiculo-œdémateu-*

se généralisée, survenue à la suite d'un traitement novarsénobenzolique. Traitée par hyposulfite de soude intra-veineux combiné à des injections d'Hépatrol. Amélioration très sensible à la fin des 15 injections d'hyposulfite. Seul persiste un prurit assez intense.

Huit jours après la fin de ce premier traitement, nouvelle poussée à type de dermite eczématiforme aiguë, généralisée, extrêmement prurigineuse. On prépare la substance P à ce moment. *Cuti et intradermo-réactions à la substance P négatives.* On fait une série de 12 injections sous-cutanées de 1 cc. chacune d'une dilution à 1 % de substance P à raison d'une tous les deux jours. *Aucune réaction locale après chaque injection. Dès la troisième, sédation très nette du prurit et amélioration sensible des lésions cutanées.* On poursuit le traitement. *A partir de la septième injection, le prurit a disparu et les lésions cutanées sont guéries.*

Perdue de vue.

OBSERVATION XXXI

(Service de Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille)
Docteur GATÉ (fiche N° 6478)

ECZÉMA de la face dorsale des mains.

Intradermo-réaction: faiblement positive.

Excellents résultats thérapeutiques.

M. M... B..., 39 ans. Première consultation le 3 janvier 1934. Présente un *eczéma de la face dorsale des deux mains* qui aurait débuté il y a treize ans. A signaler que *le sujet est peintre en bâtiments.* Se plaint également de *prurit au niveau de la face.* On n'observe rien à cet endroit. A subi de multiples traitements sans résultats bien nets.

Raconte d'autre part qu'il a contracté la syphilis en

1930 et qu'il a été régulièrement traité depuis. On fait une réaction de Wassermann qui s'avère très positive. On institue alors un traitement par des injections intramusculaires de bismuth. En même temps, on tente une désensibilisation par des injections intraveineuses d'hypo-sulfite de soude.

Le 18 avril 1934, après 21 injections d'hypo-sulfite, il faut reconnaître que le résultat est nul. La splénothérapie est éliminée, car elle s'est déjà montrée inactive autrefois. On extrait la substance d'Oriel (quantité : 0 gr. 46 p. 1000 cc. d'urines). *Intradermo-réaction* à cette substance. *Réaction en pastille très légère, mais douloureuse*, survenant une demi-heure après la piqûre.

On continue au rythme d'une injection tous les deux jours. *Dès la quatrième, très grosse amélioration. Après sept injections, la guérison semble complète.* Guérison maintenue depuis, malgré la continuation du travail.

OBSERVATION XXXII

(Due à l'obligeante amitié du Docteur P. CUILLERET)

ERYTHÈME POLYMORPHE BULLEUX AVEC HYDROA BUCCAL.

Intradermo-réaction à la substance P : très positive.

Cuti-réaction : très positive.

Grosse amélioration thérapeutique.

Sœur X... Première consultation en décembre 1932, pour un *érythème polymorphe bulleux avec hydroa buccal*. Eruption extrêmement aiguë. Grosse lésion buccale d'aspect grave.

Signale à l'interrogatoire qu'elle a déjà vu des poussées analogues, *la première étant apparue à 12 ans, au moment des premières règles*. Chaque fois, on observe le même tableau : apparition brusque d'éléments bulleux

plus ou moins profus sur les membres, surtout sur les bras et quelquefois, mais pas toujours, dans la bouche. Eruption dure huit jours, puis disparaît complètement.

Premier traitement institué : autohémothérapie : 15 injections.

Quinze jours après la dernière piqûre d'autohémothérapie, on observe une nouvelle poussée constituée par d'énormes bulles aux bras et au cuir chevelu.

On tente un traitement par le novarsénobenzol. Après une première injection de 0,15, on est obligé de suspendre la thérapeutique par suite de l'apparition d'un état grippal aigu avec forte température. La malade reste huit jours au lit pendant lesquels sa dermatose disparaît complètement.

A ce moment, alors qu'il n'y a plus d'éléments cutanés ni muqueux, on fait une *intradermo-réaction* et une *cuti-réaction* avec une dilution à 1 % de la substance P extraite préalablement de l'urine : *réponses très positives : papules du type inflammatoire, apparaissant une demi-heure après l'injection et persistant vingt-quatre heures.*

On continue les injections de substance P intradermiques dans un but thérapeutique. *Douze injections* sont ainsi pratiquées, elles n'amènent rapidement plus aucune réaction ni locale, ni générale. Traitement terminé en mars 1933. *Guérison.*

Novembre 1933 : *nouvelle poussée cutanée et muqueuse*, avec grosses bulles sur les bras et à la région génitale. *La malade est restée sept mois sans réaction cutanée, ce qui ne lui était jamais arrivé avant le traitement.* Nouvelle préparation de substance P : *tests cutanés à nouveau positifs. Série de 12 injections thérapeutiques. Guérison rapide.*

31 mai 1934 : *nouvelle poussée*, coïncidant encore avec les règles. Eléments bulleux beaucoup plus petits que d'habitude, très prurigineux (bras, lèvre inférieure, quelques-uns sur les jambes). En même temps, arthralgie de

la cheville gauche apparue il y a trois semaines avec œdème et douleurs violentes, atteinte simultanée du genou gauche qui est gros et douloureux.

1^{er} juin 1934: *Intradermo-réaction* avec une solution à 1/000.000 (1/2 cc. de substance P. *Résultat négatif*. On continue le traitement actuellement encore en cours.

8 juin 1934. *Après la troisième intradermo-injection au même taux, les éléments cutanés ont complètement disparu.*

OBSERVATION XXXIII

(Service de Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille)

Docteur GATÉ (fiche 5092)

DERMITE ECZÉMATIFORME AIGUE (ECZÉMA PICRIQUE).

Test cutané: non pratiqué.

Guérison complète.

M. D... Oreste-César, 32 ans, est hospitalisé à l'Antiquaille, le 5 juillet 1932, pour une *dermite eczématiforme aiguë* survenue à la suite de la *projection d'acide picrique au visage*. *Extension secondaire des lésions* aux membres supérieurs, puis au tronc et aux membres inférieurs. Le malade est vernisseur et ébéniste. Il avoue un éthylisme de 3 litres de vin par jour et dit manger beaucoup de viande. Les lésions qu'il présente sont extrêmement prurigineuses. Guérison des manifestations cutanées par un traitement local (goudroline), mais *persistance du prurit* avec des crises extrêmement intenses qui durent de une à deux heures. On tente une désensibilisation par l'Emgé Lumière; après 12 injections: échec. De même un traitement au gluconate de calcium reste sans effet. On prépare alors la substance P. *Dès la première injection, le*

prurit cesse, comme par enchantement. On confirme la guérison par une série de 10 injections sous-cutanées en tout.

OBSERVATION XXXIV

(Service de Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille)
Docteur GATÉ (fiche 6285)

ECZÉMA PAPULO-VÉSICULEUX *des mains et des avant-bras.*

Intradermo-réaction : très positive.

Cuti-réaction : très positive.

Guérison presque complète.

C... Maria, 21 ans ; première consultation le 19 novembre 1933. Présente de l'*eczéma des ménagères* ; a déjà eu antérieurement des poussées analogues traitées par des topiques locaux et par des cachets d'Emgé Lumière, que la malade supporte mal.

Première amélioration par des pommades au goudron ; mais récidive le 27 janvier 1934. On constate alors des lésions papulo-vésiculeuses localisées au même endroit que précédemment, mains et avant-bras, et aussi une très légère poussée au niveau du thorax, au-dessous des seins. Traitement par des injections intraveineuses d'hyposulfite de soude, 2 gr. 50 pour 10 cc. par ampoule. Une ampoule tous les deux jours. Au bout d'un mois, après 14 injections, résultat très médiocre. On extrait alors la SP. *Intradermo-réaction très positive. Cuti-réaction très positive.* On commence le traitement par des *injections sous-cutanées* de la dilution à 1 %. *Après quatre injections, grosse amélioration ; la malade sort du Service. Elle complètera la série en traitement ambulatoire.*

Le 4 juin, la malade est revue ; elle a eu à ce moment

seize injections de SP ; elle est très améliorée, mais il persiste toutefois deux îlots eczémateux, sur lesquels on ne regagne plus rien. On va tenter de les éliminer par un traitement local.

OBSERVATION XXXV

ECZÉMA DES MAINS.

Intradermo-réaction : négative.

Grosse amélioration.

M. A..., 36 ans, vient consulter le 6 mai 1934, pour *eczéma des mains, datant de douze ans*, sans aucune rémission, sauf une période de 12 jours pendant laquelle l'éruption avait disparu. Travaille dans la bonneterie, mais *manipule aussi de la soie artificielle*. Prurit modéré. Jamais d'extension au corps. A été soigné autrefois par des traitements externes.

En 1925, a essayé à titre de désensibilisation, de faire une série d'injections intramusculaires de bismuth (Quinby).

En 1933, a reçu 12 injections d'hyposulfite de soude intraveineux, sans résultat.

Le 6 mai 1934, extraction de la substance P dans l'urine, quantité = 1 gr. ‰. *Intradermo-réaction négative : aucune réaction locale ni générale*. On institue un traitement par des *injections sous-cutanées* d'une dilution de substance P à 1 % à raison d'une tous les trois jours. *A la suite de la deuxième injection, a présenté des phénomènes douloureux violents dans le bras, qui ont disparu en quelques jours*. A signaler que le malade a eu une injection de sérum antitétanique peu de jours avant le début du traitement par la substance P. *Après la troisième*

injection, nouvelle poussée de peu d'intensité, qui persiste quatre jours. On continue le traitement.

Actuellement, après la huitième injection, amélioration considérable. Le malade reconnaît de lui-même que les éléments cutanés sont moins abondants et moins prurigineux et qu'il n'a jamais eu auparavant d'amélioration semblable. On continue le traitement.

OBSERVATION XXXVI

ECZÉMA MARGINÉ RÉCIDIVANT.

Substance P: 0 gr. 44 ‰.

Intradermo-réaction: à la substance P très positive.

Résultats thérapeutiques favorables, mais incomplets.

M. L..., 48 ans. A contracté la syphilis en 1914. Régulièrement traité. Présente une *dermite eczématiforme à type marginé, très prurigineuse, à poussées aiguës, avec éléments parfois de type urticarien*. Cette dermite est apparue il y a de très nombreuses années. On a essayé en vain les traitements locaux généraux et hydro-minéraux les plus divers.

La dernière poussée date de mars 1934. La substance d'Oriel est préparée à partir de l'urine au début de la poussée.

15 mars 1934: *intradermo-réaction à la substance P, dilution à 1 ‰. Réponse très positive. Grosse papule rouge, infiltrée, douloureuse, de la taille d'une pièce de cinq francs, et qui persiste plus de trois jours. Quelques jours après, on assiste à l'éruption spontanée de nouveaux éléments très prurigineux.*

21 mars 1934: *deuxième intradermo-injection de la même substance P. L'éruption semble s'améliorer; les*

lésions cutanées sont en voie de disparition, mais le prurit est toujours très intense par crises intolérables. On continue le traitement. Les intradermo-injections successives donnent des réactions locales de plus en plus atténuées. Pour les quatre dernières, on n'observe plus rien. Parallèlement, les lésions cutanées et le prurit s'améliorent d'une manière très franche.

27 avril 1934 : la guérison semblait acquise, lorsqu'on voit réapparaître de tout petits placards, très prurigineux, au nez et au thorax. On continue le traitement.

Noter que les séries de bismuth qui, au rythme actuel, sont reprises tous les six mois, n'ont aucune influence apparente sur la dermatose qui, par ailleurs, semble chaque fois être déclenchée par un écart de table.

OBSERVATION XXXVII

(Service de Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille)

Docteur GATÉ (fiche 5982)

ECZÉMA GÉNÉRALISÉ très prurigineux.

Intradermo-réaction : très positive.

Cuti-réaction : très positive.

Traitement interrompu après six injections, sans amélioration à ce moment. (Traitement par voie sous-cutanée).

K... Louis, 41 ans, vu pour la première fois le 12 juin 1933, présente un *eczéma vésiculeux généralisé* datant de trois semaines. *Prurit très intense*. N'a pas eu de traitement général.

Préparation de la substance P le 1^{er} juillet 1933. *Intradermo et cuti-réaction très positives*. On obtient dans les deux cas des *papules rouges très nettes*, surtout dans l'intradermo-réaction. On commence une *série d'injec-*

tions sous-cutanées de substance P. Réaction locale très vive (érythème induré et douloureux de la dimension d'une pièce de 5 francs) à la suite des premières injections.

Après six injections, l'eczéma est légèrement amélioré, mais le malade est un névropathe qui manque de patience pour la poursuite du traitement, qu'on interrompt sur sa demande, à ce moment-là.

OBSERVATION XXXVIII

(Due à l'obligeance de M. le Docteur P.-J. MICHEL)

MIGRAINES chez une spécifique nerveuse (*aréflexie rotulienne et achilléenne*).

Intradermo-réaction : négative localement, mais aggravation de la céphalée.

Guérison.

Malade de 33 ans, vue en février 1934, chez qui on a découvert fortuitement, il y a quelques années, une syphilis nerveuse, alors qu'elle était entrée dans le service chirurgical en vue d'une intervention pour stérilité.

Une P. L. faite à ce moment montre 90 lymphocytes, de l'hyperalbuminose ; le B.-W. était positif dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien. Traitement bismuthique institué et suivi régulièrement depuis.

Une deuxième P. L., quelques mois plus tard, montre le retour du liquide à la normale, sauf en ce qui concerne le B.-W. qui est resté positif.

Souffre depuis ce moment-là de migraines atrocement pénibles, auxquelles on ne trouve aucune cause et qu'on a tendance à rapporter à l'histoire connue de spécificité nerveuse.

P. L. le 26 février 1934 ; la réaction de Wassermann est

négative dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien, où on ne trouve rien par ailleurs d'anormal.

Extraction de la substance P. *Intradermo-réaction* (solution à 1 ‰): *pas de réaction cutanée*, mais aggravation de la céphalée. On continue néanmoins le traitement par *des intradermo répétées*. *Amélioration dès la troisième, sédation complète dès la huitième*. On continue le traitement jusqu'à 16. En juin 1934, la guérison s'est maintenue parfaitement.

CHAPITRE V

Technique d'extraction de la " protéose " d'Oriel, modifiée par Thiers

Dans les observations, que nous relatons dans ce travail, la substance antigénique a été isolée selon *une technique modifiée par H. Thiers* et qui a fait l'objet d'une publication de son auteur dans le Bulletin de la Société Dermatologique :

« Le principe de l'extraction décrite par Oriel est que la substance est soluble en milieu acide dans l'éther, d'où elle peut être précipitée par l'alcool. En réalité, Oriel n'a pas vu certains points particuliers :

1° Si on fait évaporer l'éther ayant servi à l'extraction, il reste un résidu aqueux, acide, coloré par le pigment de l'urine et c'est ce résidu qui contient la substance à extraire.

2° L'éther ayant servi à l'extraction contient du mucus ; on peut, par centrifugation, le séparer en deux couches : couche supérieure éthérée, ne contenant pas d'eau après évaporation couche inférieure riche en mucus et contenant l'eau acide où se trouve dissoute

la substance P. Autrement dit, la substance P suit l'eau et le mucus dans l'extraction par l'éther.

3° On peut se débarrasser d'une partie du mucus par évaporation de l'éther à l'air libre et à la température du laboratoire ; celui-ci forme une pellicule brunâtre, facile à éliminer par filtration ou centrifugation.

4° On peut augmenter considérablement le volume du précipité par l'alcool en se mettant au pH correspondant au début de la teinte rose de la phénolphthaléine.

Le principe de la méthode de Thiers est le suivant : extraction par l'éther en milieu acide ; évaporation de l'éther à la température du laboratoire ; précipitation de la substance par l'alcool au pH rose de la phénolphthaléine.

Voici les détails de cette méthode :

1° Un volume V d'urine est acidifié avec de l'acide sulfurique à 25 % jusqu'à ce que le papier au Rouge Congo vire au bleu. On le secoue violemment avec un
V
volume environ — d'éther et on laisse reposer, au moins
2

une heure, dans une grosse ampoule à décantation.

2° On obtient un liquide inférieur, formé par de l'urine acide et un liquide supérieur, formé par de l'éther contenant du mucus visqueux : tantôt le mucus est uniformément réparti dans l'éther, tantôt il tend à s'en séparer spontanément. Dans tous les cas, on élimine la couche inférieure formée par l'urine acide.

3° On fait passer la couche supérieure (éther + mucus) dans une capsule de porcelaine et on laisse l'éther s'évaporer complètement à l'abri de la poussière. On obtient

un liquide jaune, acide, trouble, contenant des placards brunâtres et friables, formés par du mucus. On les élimine par une centrifugation très courte, car on n'a pas intérêt à obtenir un liquide limpide.

4° On précipite le volume N de liquide ainsi obtenu par un volume 4N d'alcool à 95°. A ce moment, on verse une goutte de phénolphtaléine, puis de la soude concentrée, de façon que, si on versait une goutte de plus de soude, le liquide serait franchement rose (il est facile de constater que, tant que le milieu est acide, l'adjonction d'une goutte de soude provoque un flocculat abondant).

5° Après environ 10 minutes, on filtre sur papier filtre ordinaire, monté sur un Büchner et une fiole à vide, le liquide précédent. Le précipité reste sur le filtre et on le lave trois fois avec de l'alcool à 95° jusqu'à neutralité de l'alcool de lavage.

6° On fait sécher à l'étuve à 37° et la substance blanche qui tapisse le filtre est recueillie dans un tube scellé.

7° Cette poudre est entièrement soluble dans une solution de composition :

PO_4KH^2	3 gr. 63
PO_4Na^2	14 gr. 31
NaCl	50 gr.
Eau	q.s.p. 1000 cc.

S'il reste des petits flocons en suspension, les éliminer par centrifugation.

Répartir la solution en ampoules de 1 cc. que l'on stérilisera par tyndallisation ou dont on vérifiera purement et simplement la stérilité par culture. Si on prend en effet quelques précautions élémentaires (instruments propres, se mettre à l'abri des poussières), la substance ainsi obtenue est toujours stérile.

Il ne reste plus qu'à déterminer la concentration de la solution.

Par cette technique, H. Thiers obtient un produit certainement plus pur que celui fourni par la méthode d'Oriel ; son pouvoir antigénique semble intact ; quant à sa composition chimique, pour laquelle des recherches analytiques sont actuellement en cours, il semble dès maintenant qu'elle est plus simple que celle des protéoses. On peut se demander, d'autre part, si la substance d'Oriel ne contient pas : un produit antigénique spécifiquement actif, « adsorbé » à des composés albuminoïdes dont la désintégration peut être poussée plus ou moins loin.

CHAPITRE VI

La valeur de la conception d'Oriel (Essai critique)

La suite des observations que nous avons rapportées, les expériences que nous avons pratiquées, nous permettent de nous faire une opinion sur *la portée de la découverte d'Oriel* et sur la valeur de sa conception : *cette opinion est entièrement favorable.*

Les épreuves cutanées (intradermo-réactions ; épreuves de Prausnitz-Küstner) effectuées par nous à plusieurs reprises, confirment purement et simplement des résultats de l'auteur anglais : dans leur ensemble, ces résultats sont d'une telle netteté, qu'on saisit difficilement que Freeman, et d'autres avec lui, aient pu dénier toute valeur à la substance urinaire.

Pour nous, **la spécificité antigénique de la « protéose » ne fait pas de doute.**

A ce sujet, nous remarquerons, d'après nos propres observations, que :

1° Toutes les fois que nous avons éprouvé chez un individu normal la substance P d'un sujet allergique, qui donnait sur lui-même une réponse positive, nous n'avons pas obtenu de réaction légitime.

2° Si nous envisageons les cas où la réaction recherchée en *intradermo* s'est montré *négative* (c'est-à-dire sans réactions cutanées, ni générales), nous voyons qu'ils sont constitués *pour plus des trois quarts* (83 %) par des dermatoses *de type épidermique pur* (eczéma vésiculeux, dermites érythémato-squameuses), le plus souvent dues à des irritants d'origine externe :

Il s'agit donc vraisemblablement de cas, où la sensibilisation était strictement épidermique ; et il était logique alors, que l'intradermo-réaction ne donnât rien. Notons déjà ici à ce sujet (nous y reviendrons plus loin) la *nécessité* qu'il y a, dans les dermatoses allergiques, à *faire une exploration complète de la sensibilité cutanée*.

Un argument important, à notre sens, en faveur de la spécificité de la substance urinaire est que, *sa réinjection* à l'organisme, d'où elle est extraite, *reproduit la forme même de l'allergie correspondante* :

Ainsi la substance P d'un malade atteint de *dermatite de Dühring-Brocq* donne chez lui, au point d'injection, une *bulle*. (Observations XXI et XXIX).

De même, la substance P du malade de l'observation n° I (*eczéma papulo-vésiculeux + asthme*) détermine, au point d'injection, *une réaction papulo-vésiculeuse* et déclenche en même temps *une crise d'asthme*.

Le plus bel exemple qu'on puisse donner de cet ordre de phénomènes nous est fourni par une observation de M. *Sézary* (publiée à la S. M. H. Paris, le 11 mai 1931) et rapportée dans la *Thèse de Feuillastre* (Paris 1933) :

Il s'agissait d'un sujet de 31 ans, garçon de restaurant, toujours bien portant jusque-là, et qui présenta brusquement un *syndrome de purpura rhumatoïde* : douleurs, avec gros œdème des genoux et des membres inférieurs ; taches purpuriques des membres inférieurs ; légère hémorragie gingivale ; malaise général avec éblouissements ; température à 40°.

Le premier épisode fut rapidement guéri.

Quelques jours plus tard, deuxième épisode. On découvre, à ce moment, une sérologie très positive : traitement immédiat par le novarsénobenzol qui est bien supporté.

Dans la suite, plusieurs récidives suivies de guérison apparente : ceci dure en tout cinq mois pendant lesquels à l'occasion de chaque accès, on tente diverses méthodes de désensibilisation : hyposulfite de soude, autohémothérapie.

Au cours d'une nouvelle poussée, on isole dans les urines, selon la technique d'Oriel, la « protéose » et on en fait préparer des solutions aseptiques à 1 pour 1.000, 1 pour 10.000 et 1 pour 100.000 ; il faut noter, qu'en dehors des poussées, on n'a pas retrouvé la « protéose » dans l'urine.

« L'intradermo-réaction faite chez le malade avec la solution à 1 pour 1.000 de cette « protéose » est *très nettement positive*. Rapidement après l'injection apparaît une *papule de couleur rouge vif qui persiste 48 heures*. La *papule laisse une ecchymose* après sa résolution. L'injection intradermique de la solution au dix millième, ne provoque qu'une réaction érythémateuse et celle faite avec la solution à 1 pour 100.000 reste sans effet. Des épreuves témoins faites sur d'autres sujets avec les trois solutions ne donnent aucune réaction.

Le lendemain de ces intradermo-réactions, malgré le repos strict au lit (les crises avaient toujours lieu à l'occasion de l'effort ou de la marche), le malade a une

éruption purpurique avec arthralgie, qui disparaît presque complètement en 24 heures.

Quelques jours plus tard, on fait des intradermo-injections avec diverses substances, eau distillée, eau peptonée à 1 pour 1.000, solution de soude phéniquée analogue à celle qui sert à dissoudre la « protéose », albumose à 1 pour 1.000 : elles restent toutes négatives.

Une injection intraveineuse de 1/2 cc. de la solution à 1 pour 100.000, détermine un *choc très violent*, avec frissons, fièvre à 40° et collapsus. Le lendemain survient une *poussée intense de purpura*. Un *épidermo-test de Jadassohn* est fait avec la solution au millième. L'épreuve est *fortement positive*, la réaction est érythémato-papuleuse. »

Au cours d'une nouvelle poussée, on isole encore la « protéose » d'Oriel, mais en quantité moitié moindre. On pratique avec elle une *réaction de Prausnitz-Küstner*, qui se montre *fortement positive*.

Par la suite, le malade reçoit 12 intradermo-injections à doses progressives de solution de « protéose » urinaire à 1 pour 100.000, puis à 1 pour 10.000 suivant la technique d'Oriel et Barber. Aucune amélioration n'a été constatée. Au contraire, les poussées se sont plutôt rapprochées et intensifiées. »

Cette observation minutieusement détaillée, et expérimentalement complète, nous semble décisive pour prouver la spécificité de la protéose urinaire.

Nous avons vu que, dans la conception d'Oriel, la substance P devait être considérée comme un **antigène secondaire**, dérivé de la réaction de certains tissus de l'organisme, du foie en particulier, à l'introduction d'un antigène primaire; nous avons signalé les bases expérimentales, sur lesquelles l'auteur anglais étayait cette opinion. Il n'est pas besoin d'y revenir ici.

Cette hypothèse nous semble acceptable.

En tout état de cause, il n'est pas interdit de penser, que l'*antigène secondaire*, qu'on met en évidence dans l'urine au moment du paroxysme, se trouve a fortiori dans l'intimité du tissu qui exprime sa souffrance par le type d'allergie considérée. Dans le but de prouver la généralité de ce fait, H. Thiers a entrepris une série de recherches, qu'il est prématuré de rapporter ici, et qui seront publiées en détail ultérieurement, mais qui donnent dès maintenant une impression très favorable.

Ainsi Thiers a-t-il pu mettre en évidence, et isoler par sa technique, dans la bile de certains malades présentant des manifestations hépatiques diverses, une substance P, analogue à celle de l'urine, et douée d'un pouvoir antigénique du même ordre. Les recherches ont porté sur trois malades :

a) Le premier cas étudié s'est soldé par un échec: il s'agissait d'un sujet présentant des *migraines incessantes*, mais chez qui on notait: d'une part, une légère albumi-

nurie permanente, sans azotémie (c'est-à-dire deux causes susceptibles d'expliquer à elles seules les manifestations douloureuses de type migraineux ; de sorte qu'il est possible de supposer que l'allergie n'était pas en cause). De fait, on a pu extraire de la bile de ce malade une substance type substance P. L'administration de cette substance par intradermo n'a été suivie d'aucun effet ni local, ni général. Aucune amélioration (ni d'ailleurs aucune aggravation) du syndrome migraineux par la répétition des intradermo-réactions.

b) *Deuxième cas, plus favorable, mais d'interprétation néanmoins délicate* : il s'agit d'un homme jeune, qui présente un *syndrome pseudo-lithiasique* au complet, mais qui est, en même temps, manifestement un grand névropathe. Chez ce malade, on extrait *dans la bile la substance P*. Cette substance en *intradermo-réaction* ne donne pas de réaction locale ; mais on obtient, dès la première intradermo-réaction, la production presque immédiate d'un malaise général intense, avec nausées, vomissements et vertiges particulièrement violents. La poursuite des intradermos, sur un rythme normal, amène pendant 20 jours une grosse amélioration des troubles initiaux. Au bout de 20 jours, on assiste à une récurrence. On tente alors un traitement par des intradermo-injections de la substance P urinaire, isolée en même temps que la substance P de la bile. Ce traitement est totalement inefficace.

c) *Troisième cas*. Il s'agit d'une femme de 60 ans, présentant depuis longtemps un *état biliaire pseudo-lithiasique avec gros foie douloureux et température subfébrile*. Chez cette malade, on a pratiqué, il y a plusieurs années, pour ces troubles, une cholécystectomie, sans amélioration. Ce qui domine dans son cas, c'est un endolorissement diffus et persistant de la région hépatique : on observe chez elle peu de migraines, peu de vertiges et pas de manifestations cutanées. *La substance P, isolée de la*

bile, est introduite en dilution à 1 pour 1.000 en *intra-dermo* : *Pas de réaction locale*. On essaye de traiter l'état biliaire par des injections sous-cutanées de cette même dilution. *La première de ces injections provoque : un malaise général, des céphalées, du prurit, et une augmentation des douleurs hépatiques*, le tout durant trois jours environ. Mais avec la répétition des injections, on assiste à une atténuation presque complète du syndrome initial, atténuation qui persiste actuellement.

De ces observations encore fragmentaires, et qui appellent des contrôles, il ressort que, dans certains types de manifestations hépatiques, la bile contient une substance antigénique, analogue à la substance P urinaire, et peut-être même, plus active.

H. Thiers poursuit actuellement des recherches du même ordre, dans *les dermatoses allergiques exsudatives* (recherches de substance P dans le liquide exsudé de certains eczémas, ou dans le liquide de bulles des maladies de Dühring) ; et dans *l'asthme* (recherches de substance P dans les mucosités bronchiques rejetées). Le résultat de ces recherches, qui se heurtent, on le conçoit aisément, à des difficultés matérielles considérables, par suite des faibles quantités de liquide recueilli, sera publié ultérieurement.

Mais, dès maintenant, il semble qu'on puisse affirmer que *l'antigène, directement responsable d'une forme d'allergie déterminée, existe au sein même des cellules du tissu, par lequel se traduit cette allergie. Ceci aurait la valeur d'une loi générale*. L'antigène ne passerait dans l'urine qu'au moment des paroxysmes, c'est-à-dire, au moment où il est produit en gros excédent.

Nous voici à même de porter un jugement sur la valeur de la substance d'Oriel, dont nous avons maintenant suffisamment exploré les propriétés.

Du point de vue dogmatique, la découverte d'Oriel jette un jour tout nouveau, et d'une grande importance, sur les phénomènes mystérieux de la sensibilisation et de l'immunisation. Ces phénomènes, nous savons bien les observer et les décrire ; mais que connaissons-nous avec certitude de leurs propriétés ? Rien, sinon leur *spécificité*, mot par lequel s'exprime « la stricte adaptation de la cause nocive à la réaction qu'elle engendre ». A vouloir pénétrer plus profondément le mécanisme intime de la sensibilisation, on a été conduit, tout d'abord, à la notion, évidemment simpliste, du *complexe antigène-anticorps*, qui n'est sans doute, qu'une vue de l'esprit, qu'une façon commode de s'exprimer ; ou à la théorie plus récente de la « *mémoire cellulaire* » (Tzanck), qui rend compte évidemment d'un plus grand nombre de faits, mais qui, en fait, n'éclaircit pas davantage le mystère : de toutes façons, nous sommes ramenés à l'exploration biochimique de l'intimité cellulaire, terrain qui nous est encore interdit, en l'état actuel d'imperfection des méthodes d'investigation microchimiques.

Les travaux modernes de l'Ecole Italienne de Sivori, ceux d'Arloing, Dufourt et P. Etienne-Martin,

ont montré qu'il n'existait pas de lien indissoluble entre la spécificité — qualité biologique — d'une molécule albuminoïde, et son architecture chimique : « La spécificité biologique est quelque chose de particulier, attenant à la molécule chimique. Elle se maintient lorsqu'on porte atteinte à l'intégrité chimique du corps. Elle fait que les scories de la désintégration d'une molécule albuminoïde, malgré une scission moléculaire avancée, conservent un caractère de la cellule dont elle est issue » (P. Etienne-Martin).

Nous pensons que, d'après ces idées, *la découverte d'Oriel met justement en évidence un des stades importants du fractionnement naturel de la molécule albuminoïde, à la suite de son introduction dans un organisme vivant. Elle permet en somme de juger d'un phénomène biologique très complexe et souvent inexplorable, parce qu'on n'en connaît pas l'élément déterminant, en le ramenant à un autre phénomène, encore compliqué mais plus simple, et dont il est toujours possible d'isoler le facteur essentiel.*

A ce titre, la méthode d'Oriel doit pouvoir rendre des services aux chercheurs, pour l'exploration, sur des bases nouvelles, des processus de sensibilisation, envisagés dans leur généralité.

La question étant ainsi posée aux biologistes, nous ne retiendrons, pour nous, que **l'intérêt médical de la méthode d'Oriel**. A ce point de vue exclusivement pratique, on peut demander à la protéose urinaire *deux sortes de services* :

1° *Une règle thérapeutique*, précise et souvent efficace, dans des maladies, pour la plupart, rebelles et décevantes : c'est ce que nous étudierons au chapitre suivant.

2° *Un moyen nouveau*, sûr et d'application facile, *d'explorer en pratique le domaine*, encore mal limité, *de l'allergie*.

Les manifestations allergiques apparaissent de jour en jour plus nombreuses. A côté *des maladies allergiques*, bien cataloguées et bien connues, comme l'asthme, le rhume des foins, la migraine, un grand nombre de dermatoses, etc..., il est certain que certains syndromes, fonctionnels ou organiques, qui rentrent classiquement dans les cadres bien limités à pathogénie précise, peuvent être reproduits, « copiés », sous l'influence de la sensibilisation : ainsi rapportons-nous plusieurs observations de *syndromes pseudo-lithisiaques*, d'origine allergique ; nous connaissons, d'autre part, une observation « *d'angor pectoris* », où il semble bien, que la sensibilisation joue un rôle étiologique capital ; les domaines du « *rhumatisme* » *chronique*, et même du *rhumatisme aigu*, sont sans doute appelés à se voir démembrer, au profit de l'allergie, etc...

A tous ces cas, la substance P de l'urine apporte un moyen d'analyse tout à fait précieux.

D'autre part, dans *la grande majorité des affections médicales*, l'évolution même de la maladie crée un cycle de sensibilisation, plus ou moins conforme au

cycle classique, qui part de l'anergie pour aboutir à l'immunité : dans l'expression de la maladie, l'allergie joue là, non plus un rôle déterminant, mais un rôle épisodique ou d'accompagnement ; elle apparaît néanmoins responsable de certaines particularités du tableau clinique. Nous ne pouvons entreprendre ici l'analyse, ni même l'énumération complète de ces cas : il faudrait faire le tour de la pathologie médicale. Mais nous désirons simplement *signaler*, sans les développer, *quelques points particuliers*, qui sont du plus haut intérêt et qui peuvent servir de base à de nouvelles recherches :

1° La méthode d'Oriel peut être d'une grande utilité pour juger le rôle de *l'allergie dans les maladies infectieuses*.

a) *Dans les infections streptococciques*, par exemple, des *expériences de Conybeare*, rapportées par Oriel, nous donnent des éclaircissements sur la signification des *réactions de Dick*, classiquement employées dans la scarlatine : Conybeare extrait la substance P des urines de malades atteints de streptococcie : cette substance P, associée aux streptocoques hémolytiques β , donne, dans une proportion élevée de cas, une réaction érythémateuse tardive, lorsqu'on l'injecte dans le derme des sujets sensibilisés. La substance P d'individus normaux est, dans les mêmes conditions, relativement inactive. La substance P, retirée de l'urine des scarlatineux, semble contenir la toxine érythro-gène du streptocoque hémolytique β .

b) Il peut être intéressant de préciser de même le rôle de *l'allergie dans la genèse des phénomènes de*

crise qu'on observe au décours de la pneumonie ; dans la détermination de la roséole syphilitique, etc...

2° Tout récemment (*Presse Médicale* du 23 mai 1934), Max Aron a publié un travail sur la présence dans l'urine des individus atteints de cancer (épithélioma ou sarcome) d'un principe spécifique. La technique d'extraction utilisée par l'auteur strasbourgeois, qui ne cite pas les travaux d'Oriel, et qui ne semble pas les connaître, ne comporte qu'une précipitation par l'alcool à 95° ou de l'acétone pur. L'analogie est évidente entre le produit ainsi obtenu et la substance P. Injectée à des lapins, une dilution de ce précipité amène des modifications typiques de la cortico-surrénale. La constance des résultats (400 cas observés, avec 80 observations-témoins négatives) permet de penser qu'il s'agit là d'une véritable « réaction du cancer ».

3° P. Cuilleret, dans son ouvrage inspiré par MM. Gaté et Thiers, sur le rôle de l'allergie dans les accidents chimiothérapiques (thèse de Lyon, 1931), a montré, en se servant du test de la sensibilisation passive chez le cobaye, qu'à l'inverse des théories classiques, certains accidents de la chimiothérapie (grippe bismuthique, érythrodermie novarsénobenzolique, ic-tère parathérapeutique, crise nitroïde, etc...) paraissent être souvent des phénomènes de sensibilisation. Ces idées, d'une importance pratique et dogmatique considérable, n'ont pas été admises sans réserves. La méthode d'exploration de la sensibilité organique par la substance P, doit permettre d'apporter à la conception de Cuilleret un argument supplémentaire d'une grande valeur. Des recherches sont en cours à ce sujet.

CHAPITRE VII

Technique de désensibilisation par la substance d'Oriel

Nous avons déjà rapporté en détail les résultats thérapeutiques, particulièrement brillants, publiés par les auteurs anglais, Oriel et Barber. Rappelons simplement ici, très schématiquement, que ces résultats sont :

Excellents dans la plupart des dermatoses allergiques (mis à part le prurigo de Besnier) ;

Excellents dans les cas d'asthme allergiques ;

Beaucoup moins favorables dans les asthmes non allergiques.

Les cas personnels que nous rapportons ne sont ni assez nombreux, ni assez constamment fouillés, pour que nous puissions en tirer des chiffres significatifs. Plus utilement nous dirons l'*impression générale très favorable* qui se dégage de l'ensemble de nos observations ; notre opinion est très nette : la thérapeutique par la « protéose » d'Oriel constitue, à notre avis, dans les maladies allergiques confirmées, une méthode beaucoup plus efficace que celles qu'il est classique d'employer en pareils cas.

La méthode d'Oriel nous a paru *particulièrement brillante* dans les *maladies bulleuses* (type Dühring ou érythème polymorphe); *dans les accidents cutanés de la chimiothérapie*, où elle fait souvent merveille; dans les *manifestations migraineuses*.

Nous avons néanmoins l'impression que nos résultats auraient dû être plus favorables : il est difficile, dans l'application d'une méthode aussi jeune, aussi instable que l'était celle d'Oriel au moment où nous avons commencé à l'utiliser, d'éviter des tâtonnements, des erreurs d'aiguillage. A ce point de vue, certaines observations négatives ne sont pas concluantes ; avec une thérapeutique mieux réglée, elles eussent dû donner des résultats différents. Il convient donc de *déga-ger ici un certain nombre de facteurs qui, à la faveur de l'expérience, se sont montrés primordiaux* :

1° Il est capital de prendre, pour faire la solution thérapeutique à injecter, **les urines émises immédiatement après le début du paroxysme morbide**. Bien souvent, par exemple, des malades sont vus avec une dermite très aiguë, très inflammatoire encore, mais qui date de douze, dix-huit, vingt-quatre heures, ou même davantage. Les urines recueillies, à *partir* de ce moment, risquent fort de ne contenir qu'une substance inactive et sans pouvoir antigénique. On conçoit fort bien que la lésion cutanée, seule constatée, survive au phénomène primordial insaisissable, humoral ou cytologique, qui l'a déterminée, et qui est souvent, sinon instantané, tout au moins de courte durée.

A cet égard, l'abondance du précipité fournie par la méthode d'extraction de Thiers n'a pas de valeur indicatrice. Du fait qu'on recueille un précipité im-

portant, il ne faut pas conclure qu'on « tient » l'antigène actif. En effet, nous savons que ce précipité peut exister chez les individus normaux ; d'autre part, il ne représente sans doute pas lui-même la substance antigénique ; celle-ci lui est, selon toute vraisemblance, simplement accolée ; de la présence constatée de l'un, rien ne nous autorise à inférer l'existence de l'autre. Pour nous, nous avons été frappés de la constance des réactions cutanées et des résultats thérapeutiques, chaque fois que nous avions la certitude de « surprendre » les phénomènes de sensibilisation, et de recueillir les urines du bon moment.

Conclusion pratique : chez tout malade, faire préciser le début exact des accidents ; et si, comme cela est la règle, ceux-ci datent de plusieurs heures, si, en particulier, plusieurs mictions ont été émises depuis le moment où ils ont commencé à se manifester, ne pas s'acharner à chercher dans les urines un antigène qui n'y est sans doute déjà plus, mais préparer la recherche pour la prochaine poussée paroxystique.

2° Il faut, avant toute thérapeutique, **rechercher systématiquement et complètement les tests cutanés de sensibilisation à la substance isolée dans l'urine, et tirer de leurs réponses des enseignements cohérents**. Au début, nous pratiquions simplement l'intradermo-réaction avec une solution plus ou moins diluée de la SP ; et de la négativité du résultat, nous déduisions l'inutilité de la thérapeutique : ce qui était faux.

Des travaux récents, d'une haute importance, semblent démontrer que la réaction antigène-anticorps de

sensibilisation est un phénomène intracellulaire ; ainsi *Ravaut* obtient le réveil de levurides éteintes par de nouvelles injections de levurine ; une expérience de *Bruno Bloch* prouve qu'un fragment de peau d'un malade trychophytique reste, bien que greffé sur un autre sujet, sensible à la trichophytine, etc... (Voir également les expériences de *Naegeli*, *De Quervain* et *Stalder*, sur les érythèmes antipyriniques fixes. *Klin. Wochensch.*, 17 mai 1930.)

Tout ce passe comme si l'antigène, parvenu et fixé au sein des cellules d'un certain groupe, y provoquait la formation d'anticorps spécifiques ; ceux-ci restent en partie collés au protoplasme cellulaire, et provoquent, lors de la deuxième introduction de l'antigène, en s'unissant à lui, une rupture de l'équilibre cellulaire qui s'exprime par la maladie allergique. Toutes les publications récentes (*Pasteur-Vallery-Radot*, *Joltrain*, *Tzanck*, *Sézary*) insistent sur l'importance de cette notion de la spécificité de certains groupes cellulaires, et d'une façon plus générale, de la spécificité de certains tissus.

Pour l'interprétation des tests cutanés, il convient de tenir compte de cette notion : « ...Très fréquemment, écrivent *Pasteur-Vallery-Radot* et *Mlle Heimann*, un sujet est sensibilisé à une protéine ou à un cristalloïde et cependant la cuti-réaction à cette substance est négative. Aussi ne peut-on pas conclure d'une cuti-réaction (ou d'une intradermo-réaction) négative vis-à-vis d'un antigène à l'innocuité de celui-ci ; le plus haut degré d'hypersensibilité générale peut ne pas

s'accompagner d'hypersensibilité cutanée ». Et inversement.

Pour la pratique, nous ne pouvons que souscrire aux conclusions que M. Sézary tirait récemment, à la Société de Dermatologie, d'une communication de Tzanck et Pautrat sur « les tests cutanés des états d'intolérance » (séance du 8 février 1934) :

« 1° Quand on veut explorer à la peau la sensibilité d'un malade, il faut employer simultanément la cuti-réaction, l'intradermo-réaction et l'épidermo-réaction, sans négliger la réaction de Prausnitz-Küstner. De ces réactions une seule ou deux seulement peuvent être positives...

« Si c'est la cuti, cela indique que l'hypersensibilité porte sur les humeurs; si c'est l'intradermo, qu'elle porte sur le derme; si c'est l'épidermo-réaction, qu'elle porte sur l'épiderme.

« 2° Ces premiers renseignements doivent nécessairement être complétés par l'étude morphologique de la réaction, car la cuti-réaction peut aussi explorer le derme. Or :

« une réaction urticarienne indique une hypersensibilité humorale;

« une papule inflammatoire, une hypersensibilité dermique;

« une vésiculation de la spongieuse, une hypersensibilité épidermique... »

Et, dans cet ordre d'idées, il faut, bien entendu, s'attendre à trouver des hypersensibilités mixtes : Sézary a insisté, par exemple, sur la sensibilité à la fois

dermique et humorale qui caractérise le strophulus (*Bulletin de Dermatologie*, 1932, p. 254).

Donc, faire simultanément les trois tests cutanés :
cuti-réaction,
intradermo-réaction.
épidermo-réaction.

Pour les réponses, *ne tenir compte que des réponses « légitimes »* : nous rappelons ici rapidement, d'après Sézary et Mauric, quelles elles doivent être :

a) *Cuti-réaction* : technique classique. Lecture si possible 30 minutes après l'épreuve, 2 heures, 6 heures, 24 heures et les jours suivants.

Toute lésion simplement érythémateuse n'a aucune valeur.

Les réactions « légitimes » sont :

Soit précoces, survenant après quelques minutes : *type papule urticarienne* ou *placard ortié*; prurigineuses, entourées ou non d'une zone érythémateuse durant de quelques minutes à une heure; signification : *sensibilité humorale*.

Soit tardives, survenant après 24 ou 48 heures : *type papule inflammatoire*; signification : *sensibilisation tissulaire cutanée*.

b) *Intradermo-réaction* : technique classique. Employer des dilutions très faibles : peut être dangereuse ;

Lecture dans les mêmes délais.

Réponses « légitimes » : soit *précoces*, *type urticarien*; soit *tardives*, *papuleuses*, *érythémato-vésiculcuses* ou *parakératosiques*.

c) *Epidermo-réaction* (procédé transépidermique de Jadassohn) : sur l'épiderme intact ou légèrement gratté, une compresse imbibée de l'antigène est maintenue en contact 24 heures, sous imperméable.

Réponses « légitimes » plus ou moins tardives, parfois très tardives (après plusieurs jours) ; réactions érythémato-vésiculeuses ou érythémato-squameuses.

3° La voie d'introduction de l'antigène urinaire dans un but thérapeutique ne nous semble pas indifférente : on doit la préciser soigneusement dans chaque cas particulier. La pratique d'Oriel et Barber, que nous avons nous-même longtemps employée, qui utilise indistinctement, et sans raison déterminante, soit la voie intradermique, soit la voie sous-cutanée, est, à cet égard, peu défendable. Elle nous semble responsable de quelques échecs signalés dans nos observations :

a) Il est bien évident que, dans le cas d'une sensibilisation tissulaire élective, c'est au sein même du tissu souffrant qu'il convient d'introduire les petites doses répétées désensibilisantes de la substance active.

Ainsi, dans une sensibilisation épidermique pure, l'antigène sera porté au niveau de l'épiderme intact, sous la forme d'un « pansement antigénique », maintenu appliqué pendant des durées de plus en plus longues.

De même la voie intradermique sera utilisée dans les sensibilisations dermiques ;

La voie sous-cutanée, dans les sensibilisations sous-dermiques.

Dans les cas d'hypersensibilité humorale, il faut, dans la pratique, éliminer la voie intraveineuse, qui est dangereuse, même avec des doses infinitésimales d'antigène (dans l'observation déjà citée de la thèse de

Feuillastre, l'injection dans la veine d'un demi-centimètre cube d'une dilution à 1 pour 100.000 de SP chez un purpurique, avait déclenché un choc très violent avec frissons et collapsus, suivis le lendemain d'une poussée purpurique). Restent : *la méthode des cuti-réactions répétées*, qui est la plus facilement maniable ; celle *des injections sous-cutanées*, plus discutable théoriquement, mais qui a donné des résultats (observations n^{os} I, V, VIII, IX) ; et enfin *l'administration par la bouche*.

Les cas d'*hypersensibilité mixte* sont fréquents en pratique : soit hypersensibilité mixte vraie, réalisée lorsque deux tissus, voisins ou non, sont simultanément sensibilisés au même antigène ; soit hypersensibilité apparente : un seul tissu, le derme par exemple, est sensibilisé, mais la réaction allergique inflammatoire dermique se transmet, par voie de contiguïté à l'épiderme voisin, et s'exprime sous une apparence épidermique (érythème, ou eczéma vésiculeux). Pour chacun de ces cas, il conviendra de déterminer la voie la plus judicieuse.

b) Il peut même paraître intéressant de *fixer le lieu précis où l'on fera l'introduction thérapeutique de l'antigène* ; règle générale : au centre même du conflit antigène-anticorps.

Ainsi, dans les dermatoses allergiques semble-t-il rationnel de pratiquer les intradermo-injections thérapeutiques *sur des lésions visibles, plutôt que sur des régions de peau saine*. La pratique confirme cette manière de voir.

De même, certaines réactions cutanées allergiques,

en rapport ou non avec une infection cutanée, réalisent des lésions circinées, parfois extensives, à bordure rouge inflammatoire et à centre pâle. Il est logique de penser, avec Jadassohn, que la région centrale, d'aspect guéri, représente une zone de cuti-immunité, et que la partie périphérique, au contraire, est la zone d'hypersensibilité où l'on devra faire porter les contacts antigéniques désensibilisants.

c) Nous avons, pour les besoins de l'exposition, poussé un peu loin cette analyse systématique des sensibilités tissulaires et régionales exclusives : il s'agit là d'une donnée expérimentale intéressante, susceptible de fournir une excuse à certains faits en apparence paradoxaux ; mais *il est bien évident que la pratique ne doit pas s'embarrasser d'une systématisation aussi outrancière*. Le problème est beaucoup plus simple en fait : il suffit de bien connaître la possibilité de ces allergies tissulaires électives, et de ne pas perdre de vue l'intérêt qu'il y a à faire porter la thérapeutique désensibilisatrice de préférence au lieu même de la souffrance cellulaire.

4° **Les doses d'antigène** à injecter à un organisme dans le but de le désensibiliser sont des plus difficiles à fixer d'une manière rationnelle.

Ce que recherche toute méthode de skeptophylaxie spécifique, c'est de stimuler la formation dans l'organisme traité, d'une quantité croissante d'anticorps spécifiques, jusqu'à réalisation d'un état d'immunité. En fait, comme le fait très justement remarquer Pas-

teur-Vallery-Radot, ce résultat est rarement atteint ; *plutôt qu'une désensibilisation vraie, on obtient une accoutumance à l'antigène* : aussi les tests cutanés peuvent-ils rester positifs après la guérison, et les phénomènes de sensibilisation ont-ils tendance à réapparaître, souvent très peu de temps après la cessation des contacts antigéniques.

Quel que soit, d'ailleurs, le mécanisme intime des méthodes dites de désensibilisation, l'expérience montre que *le seul procédé pratique et sans danger consiste en l'apport répété de doses d'antigène minimales et croissantes*.

Le chiffre précis de la dilution de substance active à employer ne peut être fixé que d'une manière arbitraire. A ce sujet, Oriel et Barber proposaient, comme nous l'avons vu, d'employer en intradermo-injections une fraction de centimètre cube d'une solution dix fois plus faible que la plus faible solution qui donnait une réponse en cuti-réaction. Au nom de la spécificité tissulaire, sur laquelle nous nous sommes déjà longuement étendu, nous rejetons formellement cette manière de voir ; une de nos observations illustre d'ailleurs admirablement notre conviction : chez le malade dont il s'agit (observation n° XX), les cuti et intradermo-réactions à une dilution donnée (1 pour 100 de la protéose) étaient négatives ; l'injection sous-cutanée d'un quart de centimètre cube de la même dilution amena pourtant, le lendemain, un choc de la plus dramatique intensité.

Nous pensons qu'on peut, en règle générale, em-

ployer sans danger, comme doses de début, des solutions de SP de l'ordre de 1 pour 1.000.000 ou même 1 pour 100.000, par voie sous-cutanée ou intradermique, quitte à augmenter rapidement ces doses selon les résultats observés. La tolérance varie d'ailleurs individuellement dans des proportions considérables.

Il est de la plus haute importance de répéter très longtemps les contacts d'antigène, même après guérison, si l'on veut consolider les résultats : l'accoutumance à la SP ne survit jamais longtemps à l'arrêt du traitement. D'autre part, bien souvent l'interrogatoire permet de préciser une circonstance particulière, externe ou interne (influence saisonnière, influence de lieu, apparition des règles, etc...), coïncidant avec l'apparition habituelle des paroxysmes. C'est autour de cette notion particulière que doivent se centrer les séries d'injections.

Enfin, les injections successives ne doivent être ni trop rapprochées, ni trop espacées. Le rythme qui dans l'ensemble nous a semblé le plus favorable est de 3 à 4 jours (voir observation n° II).

Nous pouvons maintenant dégager **les règles précises d'une thérapeutique rationnelle par la substance d'Oriel :**

1° *L'extraction de l'antigène urinaire* sera faite, selon la technique de Thiers, dans les urines des deux premières mictions émises après le début d'un paroxysme allergique. On fera de cet antigène une dilution mère à 1 pour 100, qu'on conservera en ampoules ou tubes fermés, à l'abri des poussières et des microbes.

2° On pratiquera (surtout dans les cas de dermatoses allergiques) une *exploration complète de la sensibilité cutanée et générale à la SP*, avec une dilution à 1 pour 1.000.000 ou à 1 pour 100.000. Pour ceci, on fera simultanément, ou successivement, avec cette dilution :

- une épidermo-réaction,
- une cuti-réaction,
- une intradermo-réaction.

On notera soigneusement les réponses de ces épreuves.

3° *La voie d'introduction de la SP*, dans un but thérapeutique, *sera déterminée* : à la fois par le résultat des épreuves précédentes, et par l'expression clinique des manifestations habituelles de l'allergie considérée. A toute sensibilisation tissulaire isolée sera opposé un traitement désensibilisant, portant sur le tissu lui-même : pansements dans les sensibilisations épidermiques pures ; SP per os, dans les sensibilisations des muqueuses ou des organes digestifs, etc... Dans les cas mixtes, on peut avoir avantage à varier

les voies d'introduction de l'antigène. Dans les cas d'allergie humorale, on pourra employer : soit les cuti-réactions, soit les voies sous-cutanées ou intramusculaires, soit même l'absorption par la bouche. La voie intraveineuse, dangereuse, ne doit pas être utilisée.

4° Quelle que soit la voie d'introduction choisie (mais surtout par voie sous-cutanée ou intradermique), on utilisera, *au début, des doses très faibles d'antigène* : en pratique, 1/4 de cc. à 1 cc. de dilutions allant de 1 pour 1.000.000 à 1 pour 10.000 ne doivent pas donner d'accident.

5° *Les doses seront répétées* tous les trois ou quatre jours. On augmentera progressivement, en tenant compte des réactions provoquées.

6° *Le traitement sera poursuivi longtemps* après la guérison apparente des lésions (en pratique, on peut difficilement faire accepter aux malades plus de 20 à 25 injections).

7° Il sera toujours utile de *faire ultérieurement de nouveaux traitements* après un délai plus ou moins long. Il peut arriver que les premiers contacts antigéniques réveillent les lésions allergiques éteintes : il n'est que de continuer sur un rythme normal et à dose normale, pour les voir disparaître à nouveau. En l'absence de nouveau traitement, des récurrences sont presque la règle à plus ou moins brève échéance : elles ne doivent pas faire conclure à l'inefficacité de la thérapeutique : l'action de la SP est, par définition, limitée dans le temps ; la méthode n'a nullement la prétention de donner des résultats d'emblée définitifs.



Il nous reste, avant de conclure, à marquer ici l'analogie évidente qui existe entre la thérapeutique par la substance d'Oriel et une technique préconisée en 1929 par Jausion et ses collaborateurs sous le nom d'*auto-ouro-thérapie*. Cette méthode, qui se rapproche de l'*uro-intradermo-réaction*, employée par Wildbolz de Berne en 1919 chez les tuberculeux dans un but de *diagnostic*, consiste en la réinjection au malade par voie sous-cutanée de sa propre urine fraîche additionnée d'une goutte de phénosalyl ou d'alcool iodé ; on fait ainsi une série de 10 injections à doses croissantes de 1/2 cc. à 7 cc. Entre les mains de Jausion, l'*auto-ouro-thérapie* a donné des résultats brillants dans des maladies de sensibilisation et dans les troubles endocrino-végétatifs.

Ce qui nous intéresse ici, c'est de savoir quel principe a présidé à l'élaboration de cette technique : « L'*auto-ouro-thérapie*, il serait vain de le nier, écrit Jausion, a eu sa justification dans l'hémothérapie... Toutefois, si la méthode relève d'un même empirisme, elle a été conçue pour répondre à des besoins strictement définis, accoutumer l'organisme aux endo-antigènes insaisissables, cause des eczémas d'origine interne. Nous n'avions, pour satisfaire à cette intention, qu'un seul recours : la réinjection d'urine ; car tout à la fois elle éliminait l'intervention du choc protéinique (l'urine ne renferme d'albumine que dans quelques cas pathologiques bien connus) et permettait d'exploiter la concentration des poisons tissulaires par le rein. »

Les deux méthodes se proposent donc bien la même fin ; mais avec cette différence que dans la méthode d'Oriel, l'endo-antigène coupable a cessé d'être « insaisissable ». Quant à l'élimination du choc protéinique, il est un peu simple de l'expliquer par l'absence habituelle de l'albumine dans les urines. Il est possible que le choc ne soit pas à redouter dans l'auto-ourothérapie : il faut alors admettre que la protéose antigénique se trouve « bloquée » dans l'urine fraîche ou qu'elle y est adsorbée à des éléments d'ailleurs inconnus : peut-être au mucus.

Conclusions

I. — En 1928, deux auteurs anglais, Barber et Oriel, au cours de recherches analytiques, sur le métabolisme des matières azotées, chez les malades atteints d'affections allergiques, ont, dans l'urine de ces malades, mis en évidence une substance azotée complexe qui présente des propriétés biologiques remarquables, et à laquelle ils ont donné le nom de « substance P » ou « protéose d'Oriel ».

II. — D'après Oriel, la substance P appartiendrait au groupe des deutéroprotéoses.

III. — La substance P pourrait exister en faible quantité dans l'urine d'individus normaux. Dans l'urine des malades atteints d'affections allergiques, on l'obtiendrait en quantité beaucoup plus considérable, pendant les heures qui suivent le début des paroxysmes morbides : c'est à ce moment qu'il conviendrait d'en faire l'extraction, selon les procédés décrits par Oriel.

IV. — La SP isolée de l'urine d'un malade allergique au moment d'un paroxysme présenterait des propriétés antigéniques spécifiques de l'allergie considérée, ainsi que le prouveraient les réponses positives

des critères biologiques classiques : épreuves d'intra-dermo ou de cuti-réactions ; épreuves de Prausnitz-Küstner. Les réactions fournies par ces épreuves seraient tout à fait différentes des réactions histaminiques bien connues, auxquelles ont voulu les assimiler certains auteurs. La SP serait ainsi un antigène secondaire d'origine interne, éliminée dans l'urine au moment des paroxysmes, et fabriquée dans l'organisme, peut-être au niveau du foie, à partir des antigènes primitifs d'origine externe, connus ou inconnus, responsables de l'allergie.

V. — Au point de vue thérapeutique, des tentatives de désensibilisation spécifique, par des injections répétées intradermiques ou sous-cutanées, à différents individus, de leur propre SP en quantité infinitésimale, auraient donné aux auteurs anglais des résultats très favorables dans la plupart des maladies allergiques.

VI. — Nous rapportons ici les premières recherches de contrôle, effectuées sur cette question dans le Service de notre Maître, M. le Professeur Agrégé Gaté, et dans celui de M. le Professeur Savy, sous la direction de H. Thiers ; ces recherches confirment la plupart des faits annoncés par les auteurs anglais, en particulier :

a) la présence dans l'urine des malades allergiques, au moment de leurs manifestations morbides, d'une substance bien particulière, en quantité anormale ;

b) le pouvoir antigénique spécifique de cette substance, dont une nouvelle preuve est fournie par le fait qu'une injection de la substance au sujet dont elle est issue, reproduit chez lui les termes mêmes de sa maladie habituelle.

VII. — H. Thiers a transformé le procédé d'extraction d'Oriel. Il obtient, par sa méthode, un produit purifié, dont le pouvoir antigénique est intact, mais qui semble d'une architecture plus simple que celle des protéoses.

VIII. — Jusqu'à plus ample informé, il n'est pas interdit de penser que cette substance est l'antigène secondaire, directement responsable de la souffrance tissulaire qui s'exprime par la maladie allergique. On devrait donc la retrouver dans l'intimité des tissus, au niveau desquels se traduit la sensibilisation : Thiers a pu ainsi isoler une SP dans la bile de certains hépatiques ; il semble que la substance antigénique existe également dans le liquide exsudé de certaines dermites eczématiformes. Il s'agirait d'une loi générale.

IX. — Cette notion jette un jour nouveau sur le mécanisme jusqu'ici mystérieux de la sensibilisation et de l'immunisation. D'autre part, la facilité de la technique d'extraction de la SP, donne un moyen commode d'explorer le domaine, encore mal limité, de l'allergie.

X. — Nous rapportons 39 observations de malades allergiques chez qui a été tentée une désensibilisation spécifique par la SP ; cette méthode est à rapprocher de l'auto-ouïro-thérapie de Jausion. Les résultats, très brillants dans un certain nombre de cas, furent médiocres ou nuls dans d'autres. Nous pensons que les échecs sont, pour la plupart, dus à des erreurs dans les modalités d'application ; et nous essayons de préciser, quelle doit être la technique de l'avenir, la plus logique comme la plus conforme aux idées actuelles sur la sensibilisation. La méthode de désensibilisation par la SP, ainsi précisée, a certainement un intérêt pratique considérable.

Vu :	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	J. NICOLAS.
JEAN LEPINE.	

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 6 Juin 1934.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.
A. LIRONDELLE

Bibliographie

I. — *Publications anglaises*

- BARBER et ORIEL. — A clinical and biological Study of allergy. *The Lancet*, 1928, t. CCXV, pp. 10009 et 1064.
- ORIEL et BARBER. — A proteose in the urine excreted in anaphylactic and allergic conditions. *The Lancet*, 2 août 1930, t. CCXIX, p. 231.
- ORIEL. — Communication in Proc. Roy. Soc. Med. (Sec Derm), 1931, t. XXIV, p. 55.
- Quelques facteurs chimiques de l'allergie en général et de l'asthme en particulier. Premier Congrès International de l'asthme, Le Mont-Dore, 1932, p. 409.
- Further observations on the biochemistry of asthmatic conditions. With special references to the urinary. « Proteose ». *Lancet*, August 19, 1933, p. 406.
- FREEMAN. — Specificity of the « Proteose » intradermal reactions. *The Lancet*, t. CCXXII, 12 mars 1932, p. 561.
- Controverses entre ORIEL et BARBER d'une part, FREEMAN d'autre part, dans *The Lancet*, 1931, t. CCXXI p. 1212 (FREEMAN) p. 1266 (BARBER), p. 1267 (ORIEL) p. 133 (FREEMAN).
- Controverses entre ORIEL, WYEOMAN, S. MILLER, R.-P.-J. RUTHERFORD, J.-L. WESLEY SMITH, d'une part, et d'autre part FREEMAN, ALDRED BROWN et MUNRO. *The Lancet*, 1932, t. CCXXII, p. 1303, p. 1261, p. 1304.

Compte rendu de la Société Royale de Médecine. The Lancet, 12 mars 1932, p. 570.

MURRAY. — Lyon, PERCIVAL et STEWART. *British Med. J.*, 1932, p. 136.

CONYBEARE (Et.). — Guy's Hospital. Rep. 1931, XXXI, p. 458.

DARLEY (W.) et WHITEHEAD (R.). — *Proc. Exp. Biol and Med.* 1931, XXVIII, p. 668.

BURGESS (N.). — *Brit. Med. Journ.*, 1932, p. 37.

BRUCE PEARSON. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1932, XXV, p. 1458.

DARLEY (W.) and WHITEHEAD. — *Ann. Intern. Med.*, 1932, VI, p. 389.

II. — Publications françaises

SAVY (P.), THIERS (H.) et WEIGERT. — Déséquilibre neuro-végétatif avec dermographisme. Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 27 juin 1933, in *Lyon Médical*, 1933, p. 692.

GATÉ (J.), THIERS (H.), CUILLERET (P.) et CHARPY (J.). — Note préliminaire sur l'emploi thérapeutique de la protéose d'Oriel en Dermatologie. Réunion Derm. de Lyon, 29 juin 1933. *Bull. de la Soc. F. D. S.*, p. 1228.

THIERS (H.). — Technique modifiée d'extraction de la protéose d'Oriel. Réunion Dermatologique de Lyon, 29 juin 1933. *Bull. de la S. F. D. S.*, p. 1233.

GATÉ (J.), THIERS (H.), CUILLERET (P.) et CHARPY (J.). — Nouvelles observations sur l'emploi de la substance P d'Oriel en Dermatologie. Réunion Dermatologique de Lyon, 18 janvier 1934. *Bull. de la S.F.D.S.*

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	7
HISTORIQUE	11
LES TRAVAUX ET LA CONCEPTION D'ORIEL :	
Chapitre I. — Les propriétés biologiques de la protéose	15
Chapitre II. — Les propriétés chimiques de la pro- téose	31
Chapitre III. — Les résultats thérapeutiques dans les maladies allergiques.....	47
OBSERVATIONS ET REMARQUES PERSONNELLES :	
Chapitre IV. — Observations.....	57
Chapitre V. — Technique d'extraction de la pro- téose d'Oriel modifiée par Thiers.....	107
Chapitre VI. — La valeur de la conception d'Oriel (essai critique)	111
Chapitre VII. — Technique de désensibilisation par la substance d'Oriel.....	123
CONCLUSIONS	139
BIBLIOGRAPHIE	143



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

00 00 IMPRIMEURS - ÉDITEURS 00 00

no 42, QUAI GAILLETON, 42 00

00 00 00 00 LYON 00 00 00 00



